

ROZPRAWY HABILITACYJNE UNIWERSYTETU JAGIELLOŃSKIEGO
COLLEGIUM MEDICUM
WYDZIAŁ LEKARSKI

DOROTA LEMAŃSKA

HORMON TYREOTROPOWY
W BADANIU PRZESIEWOWYM
NOWORODKÓW
JAKO MIARA ŚRODOWISKOWEGO
NIEDOBORU JODU



WYDAWNICTWO UNIWERSYTETU JAGIELLOŃSKIEGO

HORMON TYREOTROPOWY
W BADANIU PRZESIEWOWYM
NOWORODKÓW
JAKO MIARA ŚRODOWISKOWEGO
NIEDOBORU JODU

ROZPRAWY HABILITACYJNE UNIWERSYTETU JAGIELLOŃSKIEGO
COLLEGIUM MEDICUM
WYDZIAŁ LEKARSKI

DOROTA LEMAŃSKA

HORMON TYREOTROPOWY
W BADANIU PRZESIEWOWYM
NOWORODKÓW
JAKO MIARA ŚRODOWISKOWEGO
NIEDOBORU JODU



WYDAWNICTWO UNIWERSYTETU JAGIELLOŃSKIEGO

RECENZENT WYDAWNICZY
Prof. dr hab. med. Ewa Małecka-Tendera

PROJEKT OKŁADKI
Dorota Heliasz

REDAKTOR
Dorota Węgierska

KOREKTOR
Katarzyna Jagieła

SKŁAD I ŁAMANIE
Katarzyna Kerschner

© Copyright by Dorota Lemańska & Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego
Wydanie I, Kraków 2010
All rights reserved

ISBN 978-83-233-2880-3



www.wuj.pl

Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego
Redakcja: ul. Michałowskiego 9/2, 31-126 Kraków
tel. 12-631-18-81, tel./fax 12-631-18-83
Dystrybucja: ul. Wrocławska 53, 30-011 Kraków
tel. 12-631-01-97, tel./fax 12-631-01-98
tel. kom. 506-006-674, e-mail: sprzedaz@wuj.pl
Konto: PEKAO SA, nr 80 1240 4722 1111 0000 4856 3325

Składam wyrazy wdzięczności i serdeczne podziękowania Pani Profesor Marii Rybakowej, pod której kierunkiem rozpoczynałam organizację badań przesiewowych noworodków w regionie Polski południowo-wschodniej, za wzbudzenie zainteresowania ich prowadzeniem oraz wiążącą się z nimi problematyką niedoboru jodu w środowisku. Głęboko wdzięczna jestem także za inspirację w napisaniu rozprawy.

Serdecznie dziękuję Panu Profesorowi Jerzemu Starzykowi za pomoc i wsparcie okazane mi podczas pisania mojej rozprawy.

Dziękuję Pani Profesor Hannie Działkowiak za okazane zainteresowanie przygotowaniem niniejszej pracy.

Panu dr. Mariuszowi Oltarzewskiemu dziękuję za udostępnienie programu NEOBASE do analizy wyników uzyskanych w badaniach przesiewowych noworodków.

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW	9
1. WSTĘP	11
1.1. Rola badań przesiewowych w wykrywaniu chorób wrodzonych	11
1.2. Rola hormonów tarczycy a niedobór jodu w środowisku	12
1.3. Niedobór jodu i choroby z nim związane	16
1.4. Znaczenie i historia badań przesiewowych noworodków w celu wykrycia wrodzonej niedoczynności tarczycy	18
1.5. Badania przesiewowe noworodków a niedobór jodu w środowisku	21
1.6. Organizacja badań przesiewowych w Polsce	22
2. CEL PRACY	27
3. MATERIAŁ	29
4. METODY	35
4.1. Analiza statystyczna	37
5. WYNIKI	39
5.1. Wyniki badań przesiewowych	39
5.2. Analiza rozkładu poziomu hormonu tyreotropowego u noworodków	42
5.3. Stosowanie jodowych środków dezynfekcyjnych a rozkład TSH	45
6. DYSKUSJA	47
6.1. Celowość badań przesiewowych noworodków prowadzących do wykrycia wrodzonej niedoczynności tarczycy	47
6.2. Badania przesiewowe noworodków a zaburzenia z niedoboru jodu	49
6.3. Zasadność prowadzenia profilaktyki jodowej	50
6.4. Światowy program eliminacji chorób z niedoboru jodu oraz jego monitorowanie	52

6.5. Rozkład wartości hormonu tyreotropowego w kropli krwi u noworodków i jego znaczenie w monitorowaniu niedoboru jodu w środowisku	55
7. WNIOSKI	61
8. STRESZCZENIE	63
9. SUMMARY	69
10. PIŚMIENNICTWO	75
11. SPIS TABEL I RYCIN	87
12. SPIS ANEKSÓW	89

WYKAZ SKRÓTÓW

Objaśnienia skrótów użytych w tekście, tabelach i rycinach

cum %	– procent skumulowany
DIT	– dijonotyrozyna
FT ₃	– wolna trójjonotyronina
FT ₄	– wolna tyroksyna
ICCIDD	– Międzynarodowa Komisja ds. Kontroli Zaburzeń z Niedoboru Jodu
IDD	– zaburzenia z niedoboru jodu (<i>iodine deficiency disorders</i>)
KI	– jodek potasu
mgKI/kg	– miligram jodku potasu/kilogram
MIT	– monojonotyrozyna
mIU/L	– milijednostka międzynarodowa/litr
µg/d	– mikrogramy/dobę
µg/g kreatyniny	– mikrogramy/gram kreatyniny
µg/L	– mikrogramy/litr
µIU/ml	– mikrojednostka międzynarodowa/mililitr
ng/ml	– nanogramy/mililitr
RLU	– relatywne jednostki światła
SPSS	– licencjonowany program do obliczeń statystycznych
TSH (hTSH)	– hormon tyreotropowy
T ₄	– tyroksyna
T ₃	– trójjonotyronina
UNICEF	– Fundusz Narodów Zjednoczonych Pomocy Dzieciom
WHO	– Międzynarodowa Organizacja Zdrowia
w.n.t.	– wrodzona niedoczynność tarczycy

1. WSTĘP

1.1. Rola badań przesiewowych w wykrywaniu chorób wrodzonych

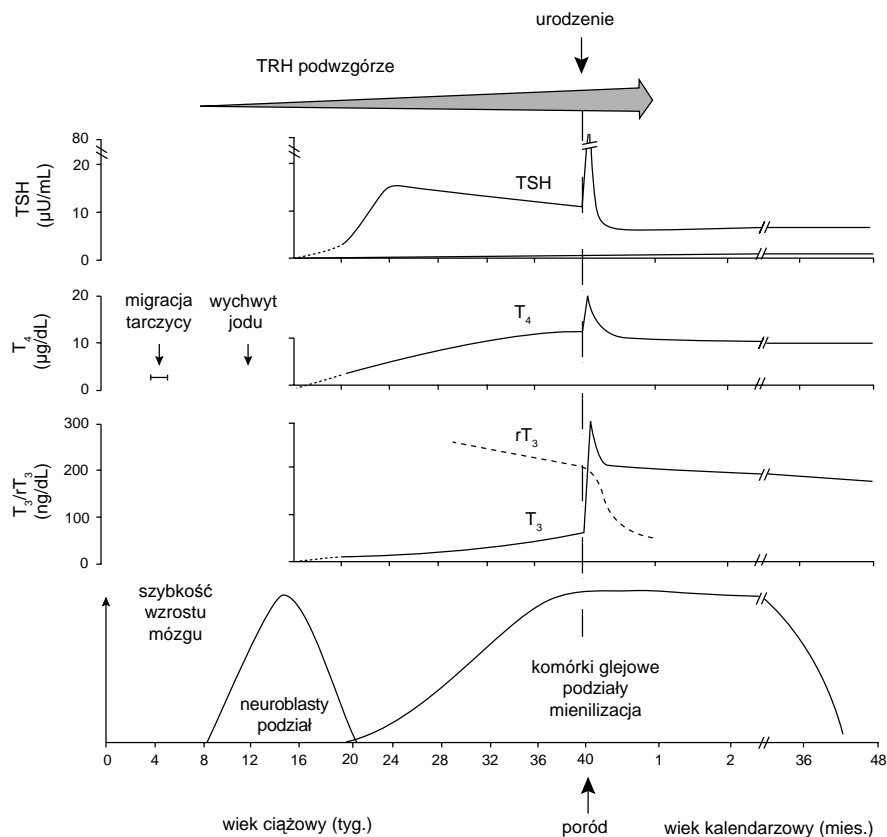
Od wczesnych lat sześćdziesiątych XX wieku datuje się rozwój metod diagnostycznych pozwalających na wykrycie już w wieku noworodkowym chorób wrodzonych, niemanifestujących wczesnych objawów klinicznych. Niewątpliwie dużą rolę odegrało tu coraz szersze rozumienie pojęcia zdrowia i zwrócenie uwagi nie tylko na leczenie, lecz również – a może nawet przede wszystkim – na zapobieganie chorobom. Szczególną uwagę skierowano ku tym schorzeniom, których skutkiem jest niedorozwój ośrodkowego układu nerwowego i opóźnienie rozwoju fizycznego [10, 56]. Przełomem w tej dziedzinie było opracowanie przez Guthrie i Sussi w 1962 roku mikrobiologicznego testu półilościowego służącego do oznaczania poziomu fenyloalaniny w kropli krwi na bibule. Dzięki temu można było wykryć zaraz po urodzeniu znaną już od 1934 roku, opisaną przez Fölinga, chorobę zwaną fenyloketonurią, w której szybkie wdrożenie leczenia, tzn. diety niskofenyloalaninowej, pozwala na prawidłowy rozwój dziecka [79]. Przydatność tego testu wyzwoliła energię skierowaną na poszukiwanie metod wczesnej diagnostyki innych chorób wrodzonych, nie tylko metabolicznych, w których objawy kliniczne pojawiały się późno, doświadczenie zaś wskazywało, iż wczesne wprowadzenie leczenia może dać doskonałe rezultaty. W latach późniejszych powstałe międzynarodowe gremia do spraw badań przesiewowych noworodków opracowały kryteria, jakim podlega wprowadzenie masowego badania przesiewowego w celu wykrycia choroby [90]. Lista tych zasad jest następująca:

1. Choroba występuje w populacji z dużą częstością.
2. Choroba nie daje wczesnych objawów klinicznych, a zbyt późno wprowadzone leczenie nie wykazuje dostatecznie dobrych rezultatów.
3. Wczesnie wprowadzone leczenie pacjenta zapewnia prawidłowy rozwój nieodbiegający od zdrowej populacji.
4. Opracowana metoda diagnostyczna charakteryzuje się specyficznością i selektywnością, co powinno być sprawdzone podczas badań pilotażowych.
5. Możliwe jest zapewnienie sprawnego mechanizmu pobierania i przesyłania próbek oraz szybka interpretacja uzyskanego wyniku.
6. Leczenie jest łatwe i ogólnodostępne.
7. Koszt terapii niewykrytego, późno leczonego i wymagającego rehabilitacji pacjenta przekracza koszty badania przesiewowego.

Następnym schorzeniem, dla którego poszukiwano wczesnych metod diagnostycznych, była wrodzona niedoczynność tarczycy. Związek tarczycy z ośrodkowym układem nerwowym opisano po raz pierwszy na początku XIX wieku, w 1825 roku. W latach kolejnych, na podstawie obserwacji zaburzeń u chorych z nadczynnością tarczycy, sugerowano związek dysfunkcji tarczycy ze zmianami w układzie nerwowym. W 1936 roku dowiedziono, że gruczołowa część przysadki jest związana anatomicznie z podwzgórzem za pośrednictwem naczyń wrotnych, a w latach następnych określono miejsce tego łączenia, co pozwoliło na potwierdzenie hipotezy istnienia połączenia między ośrodkowym układem nerwowym a dokrewnym [cyt. wg Rybakowa poz. 147, 148].

1.2. Rola hormonów tarczycy a niedobór jodu w środowisku

Hormony tarczycy są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka. Ich rola uwidacznia się szczególnie w okresie jego wzrastania i rozwoju. Regulują one bowiem syntezę białek, wywierają wpływ na przemianę tłuszczową, wpływają

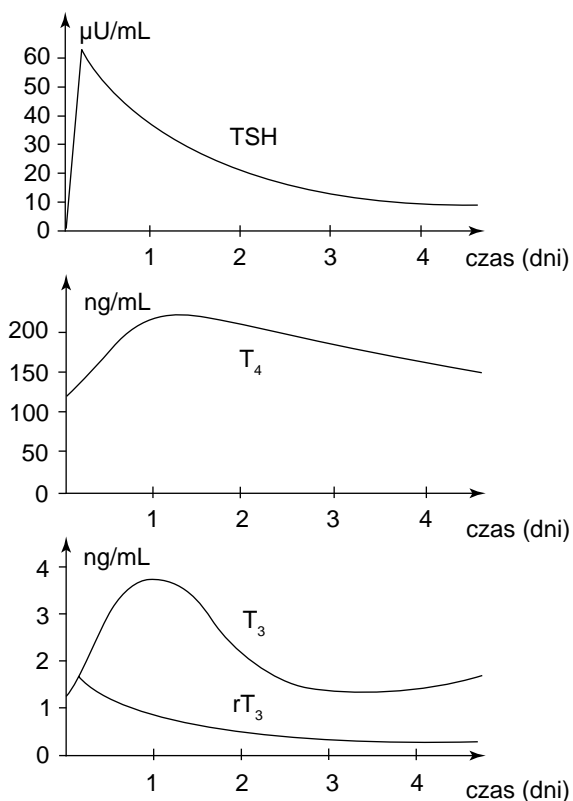


Ryc. 1. Rozwój embrionalny a czynność hormonalna tarczycy oraz rozwój mózgu [za 146 poz. piśmiennictwa]

na kurczliwość i pobudliwość mięśni obwodowych, a także na czynność mięśnia sercowego. Najważniejszą funkcją tarczycy płodowej jest stymulacja wzrostu i dojrzewania ośrodkowego układu nerwowego. W okresie najwcześniejszym i najważniejszym dla rozwoju mózgu, tzn. od 8. do 16. tygodnia życia płodowego, rozwój mózgu (podziały neuroblastów) przebiega prawdopodobnie pod wpływem hormonów tarczycowych matki [7, 13] (ryc. 1).

Prawidłowa funkcja osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej matki zależy od dostarczenia odpowiedniej ilości jodu, co jest istotne dla prawidłowego rozwoju intelektualnego dziecka [42, 61, 73, 100, 126, 145, 147].

Hormony tarczycy spełniają również bardzo ważną rolę w okresie okołoporodowym, a więc w momencie przystosowania organizmu płodu do życia pozapłodowego. Głównym czynnikiem termoregulacji jest hormon tyreotropowy (TSH), którego stężenie we krwi wzrasta w pierwszych kilkunastu minutach po urodzeniu, osiągając w 30. min wartość najwyższą, wynoszącą około 160 mIU/L (dziesięciokrotnie wyższe aniżeli we krwi pępowinowej). Następnie stężenie to gwałtownie się obniża, by w 3. dobie osiągnąć poziom prawidłowy. Mniejsze wahania są widoczne w poziomie tyroksyny, który po 20-procentowym wzroście w pierwszych dniach, po upływie tygodnia wraca do poziomu we krwi pępowinowej. Podobnie zachowuje się trójiodotyronina (ryc. 2).



Ryc. 2. Stężenie hormonu tyreotropowego i hormonów tarczycy u donoszonego noworodka [za 146 poz. piśmiennictwa]

Po upływie tygodnia życia dziecka wykształca się sprzężenie zwrotne osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej, a wkrótce potem ustala się uwalnianie TSH we własnym rytmie dobowym. Powyższe cechy biochemiczne czynności tarczycy noworodka zostały wykorzystane do wczesnej diagnostyki wrodzonej niedoczynności tarczycy [52, 57, 63, 70, 73, 100, 118, 155].

Niedoczynność tarczycy, związana z niedoborem produkowanych przez nią hormonów w komórkach i tkankach ustroju, może być spowodowana zarówno brakiem, jak i niedorozwojem gruczołu tarczowego, a także zahamowaniem biosyntezy hormonów tarczycy. Występowanie tej jednostki chorobowej może być też związane z istniejącym w środowisku znacznym niedoborem jodu i wówczas dochodzi zwykle do pojawienia się powiększenia tarczycy, czyli wola [60].

Dla ustroju człowieka jod jest pierwiastkiem egzogennym, a więc można go dostarczać jedynie w pokarmach lub farmaceutykach (przez układ pokarmowy) oraz z powietrzem (przez układ oddechowy). Jedynie niewielka ilość jest uwalniana wewnątrzustrojowo. Dzienna podaż jodu w żywieniu człowieka zależy od występowania jodu w środowisku naturalnym, rodzaju diety i ewentualnej suplementacji jodowej na obszarze niedoboru tego pierwiastka. Dzielne zapotrzebowanie na jod waha się od 100 do 200 µg (tab. I), a dostateczną podaż można stwierdzić za pomocą oznaczenia stężenia jodków w surowicy, które wynosi około 0,3 µg/100 ml.

Tabela I

Dziennie zapotrzebowanie na jod w diecie (w µg/osobę/dzień)

Grupa	Wiek (lata)	US Research Council 1989 ¹	Nowelizacja 1993 ¹	Normy polskie 1995 ²
Niemowlęta	0,0–0,5	40	90	40
	0,5–1	50	90	50
Dzieci	1–3	70	90	70
	4–6	90	90	90
	7–9	120	120	120
	10–15			150
	16–18			140
Starsze dzieci i dorośli	11–51	150	150	
Dorośli				160
Kobiety ciężarne		175	200	180
Kobiety karmiące piersią		200	200	200

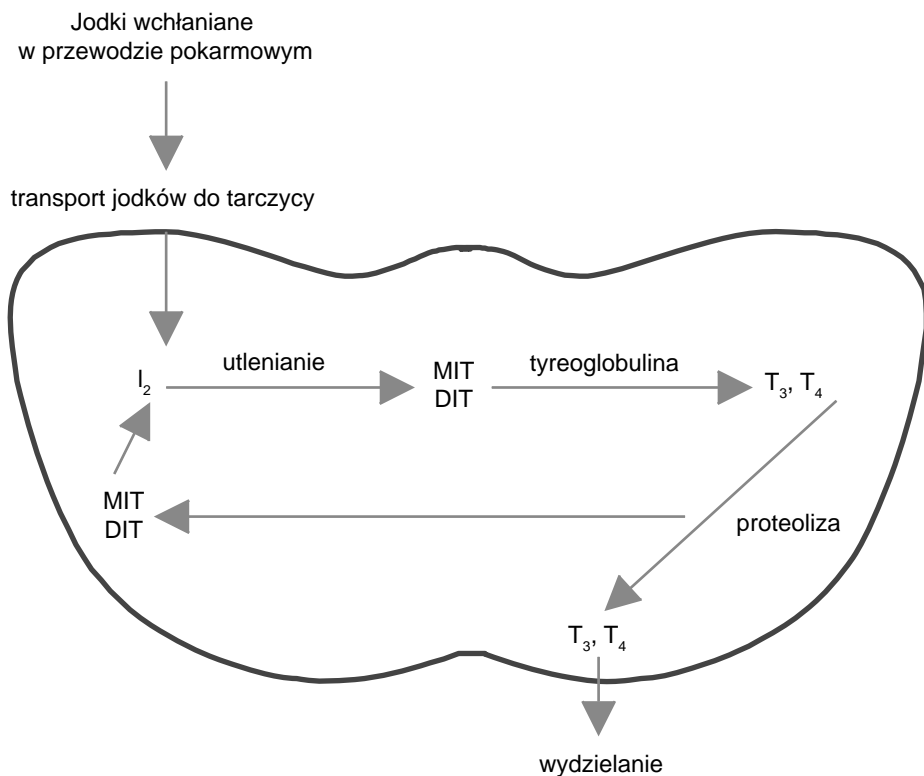
¹ Za: Delange F.: *Requirements of iodine in humans*. W: *Iodine Deficiency in Europe. A Continuing Concern*. Red. Delange F., Dunn J.T., Glinioer D. NATO ASI Series, series A: Life Sciences, Vol. 241, Plenum Press, New York – London 1993, 5–13.

² Za: Panczenko-Kresowska B, Ziemiański Ś.: *Składniki mineralne – ich znaczenie w żywieniu człowieka*. W: *Normy żywienia człowieka, fizjologiczne podstawy*. Red. Ziemiański Ś. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001, 420–421.

Ponadto pośrednim wykładnikiem prawidłowej suplementacji jest wydalanie jodu z moczem. Jod jest resorbowany z przewodu pokarmowego do krwi w postaci jodków. Stosunek jodków w tarczycy do jodków w surowicy wynosi 20:1. Około 80% jodu jest zgromadzone w tarczycy, część pozostała zaś znajduje się w błonie śluzowej żołądka, śliniankach, wątrobie, nerkach, gruczołach sutkowych, jajnikach, łożysku i skórze. Hormon tyreotropowy oraz ilość jodków zawartych w tarczycy reguluje wychwyt jodu przez gruczoł tarczowy. Badania prowadzone nad porównaniem ilości zmagazynowanego w tarczycy jodu a zapotrzebowaniem na ten pierwiastek u dorosłych i noworodków wykazały, iż u dorosłych zmagazynowane jest w tarczycy 10–20 mg jodu przy dziennym jego dowozie w ilości 100–200 mg. Obrót metaboliczny jodu (ilość związku metabolizowana w jednostce czasu) wymaga dostarczenia tarczycy około 1% tego pierwiastka. Wykazano, pod warunkiem nasycenia jodem, że jego obrót metaboliczny jest 17 razy wyższy u noworodka niż u zdrowego dorosłego. Wartość ta jest około 62 razy wyższa na obszarze łagodnego niedoboru jodu, a 125 razy w niedoborze ciężkim. U noworodków znacznie częściej niż u dorosłych ujawnia się podwyższony poziom TSH przy tym samym stopniu niedoboru jodu. Jest to więc grupa nadwrażliwa na niedobór jodu oraz na konsekwencje z nim związane. Zależne to jest od niskiego stężenia jodu w tarczycy niemowlęcia i tym samym zwiększonego obrotu wewnątrzczarczycowego rezerw tego pierwiastka [27, 31]. Można się więc spodziewać, że stopień stymulacji tarczycy przez TSH istotnie wzrasta na obszarze niedoboru jodu. Potwierdziły to badania morfologiczne tarczycy wykonane u noworodków o prawidłowej urodzeniowej masie ciała zmarłych krótko po porodzie [28, 29, 42].

Niedostateczna podaż jodu prowadzi do upośledzenia syntezy hormonów tarczycy, której główne etapy przedstawiono na rycinie 3, i przejawia się schorzeniami zwanymi zaburzeniami z niedoboru jodu (IDD – *iodine deficiency disorders*). Dotykają one zarówno płód, noworodka, dziecko, jak i człowieka dorosłego. Należą do nich wole, wrodzona i przemijająca niedoczynność tarczycy, hipertyrotyropinemia (również połączona z powiększeniem tarczycy), w przypadkach dużego niedoboru jodu zaś kretynizm endemiczny [7, 8, 20, 23, 28, 32, 48, 59, 69, 114, 142, 143, 153]. Pierwsze dane epidemiologiczne wskazujące na związek kretynizmu z wolem pojawiły się w 1848 roku podczas konferencji na Sardynii. W pierwszych dwudziestu latach XIX wieku udowodniono, że u podłoża zarówno kretynizmu, jak i wola leży niedobór jodu, jod bowiem jest częścią składową cząsteczki hormonów tarczycy warunkującą ich aktywność hormonalną. Rezultatem uzyskanych wyników było rozpoczęcie akcji profilaktycznej na terenach występowania niedoboru jodu, polegającej na suplementacji jodowej poprzez dodatek tego pierwiastka do pożywienia. W populacji dzieci obserwowano cofanie się objawów niedoboru hormonów tarczycy u jednych, a tylko objawy neurologiczne u innych [147]. Wyróżniono dwa typy upośledzenia umysłowego występujące na obszarze niedoboru jodu:

1. Tarczycowy – z klinicznym objawem niedoczynności tarczycy i podatny na stosowanie jodu i/lub hormonów tarczycy.
2. Neurologiczny – z objawami wczesnego, trwałego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego.



Ryc. 3. Główne etapy syntezy hormonów tarczycy

1.3. Niedobór jodu i choroby z nim związane

Region Polski południowej, zwany też podkarpackim, należy do stref geograficznych, których głębę cechuje niska zawartość jodu. Na takich terenach u ludzi i u zwierząt występuje powiększenie tarczycy. Profilaktyka jodowa dla regionu endemii karpackiej została wprowadzona w 1935 roku w postaci jodowania soli kuchennej. Po przerwie spowodowanej działaniami wojennymi w latach 1939–1946 ponownie rozpoczęto działania profilaktyczne: na Podkarpaciu w 1947, a w Sudetach 1949 roku [103]. Zaniechanie profilaktyki jodowej na początku lat osiemdziesiątych XX wieku (1981 r.) objawiło się występowaniem wola u noworodków oraz wysokim odsetkiem podwyższonych poziomów TSH uzyskanych podczas wprowadzonego w tym rejonie od 1985 roku badania przesiewowego noworodków w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy [160, 161, 163]. Potwierdzono to również badaniami epidemiologicznymi wola w grupie dzieci szkolnych [158, 159, 160, 164]. Jodowanie soli kuchennej wznowiono częściowo w 1986 roku w kopalni w Kłodawie (KI w ilości 20 ± 5 mg/kg), jednakże jej produkcja i dostępność na rynku były ograniczone. W wyniku starań powstałej w Krakowie w 1991 roku Polskiej Komisji ds. Kontroli Zaburzeń z Niedoboru Jodu zanotowano po-

prawę w jej dystrybucji od 1992 roku. Również dzięki staraniom komisji zrealizowano w tym czasie krajowy program badawczy „Badania nad niedoborem jodu i modelem profilaktyki jodowej w Polsce” [182, 183, 187].

Zaburzenia wskutek niedoboru jodu są znaczącym problemem zdrowia publicznego w 118 krajach, a w 1990 roku narażone nań było blisko 30% populacji naszego globu. Wole endemiczne występowało u 655 milionów, a kretynizmem endemicznym dotkniętych było ponad 11 milionów ludzi zamieszkujących Azję południowo-wschodnią i rejon wybrzeża zachodniego Pacyfiku. W 1986 roku 39 Światowa Konferencja Zdrowia w Genewie wydała rezolucję o zapobieganiu i kontroli IDD. Uznano wówczas, że niedobór jodu w środowisku jest najczęstszą przyczyną niedorozwoju umysłowego, któremu można stosunkowo łatwo zapobiec [1, 91]. Rezultatem było wydanie w 1990 roku rezolucji o konieczności wyeliminowania chorób z niedoboru jodu do 2000 roku. Oba te dokumenty zostały podpisane przez rząd polski [2, 209, 212].

Biochemiczne zaburzenia w wyniku niedoboru jodu zebrano w tabeli II.

Tabela II

Zakres zaburzeń wywołanych niedoborem jodu [za 84 poz. piśmiennictwa]

Płód <ul style="list-style-type: none"> – poronienia – porody martwych noworodków – wzrost umieralności okołoporodowej i umieralności niemowląt – neurologiczny kretynizm endemiczny: <ul style="list-style-type: none"> • niedorozwój umysłowy • głuchota • spastyczne porażenia kończyn • zez – tarczycowy kretynizm endemiczny <ul style="list-style-type: none"> • niedorozwój umysłowy • niedoczynność tarczycy • karłowatość
Noworodek <ul style="list-style-type: none"> – wole – hipertyrotropinemia – przemijająca niedoczynność tarczycy – hipotyroksynemia
Dziecko <ul style="list-style-type: none"> – wole – niedoczynność tarczycy – upośledzony rozwój umysłowy i fizyczny
Dorosły <ul style="list-style-type: none"> – wole i jego powikłania – niedoczynność tarczycy – endemiczne opóźnienie umysłowe – zmniejszenie płodności

Powyższe schorzenia prowadzą w rezultacie do niedorozwoju umysłowego, niedobór jodu bowiem wpływa na nieprawidłowe podziały i czynność ośrodkowego układu nerwowego, powodując nieodwracalne zmiany, a głębokość i częstota tych uszkodzeń

są proporcjonalne do stopnia jego niedoboru. Stwierdzono ponadto, że nawet niewielki niedobór jodu w środowisku prowadzi do obniżenia sprawności umysłowej całej populacji [8, 24, 43, 76, 144, 204]. W krajach o średnim lub lekkim stopniu niedoboru jodu opóźnienie rozwoju może być minimalne, niemniej wykrywalne przy stosowaniu szczegółowych badań. Ponadto dziś uważa się, że występujący we wczesnym okresie rozwoju nawet niewielki niedobór jodu może mieć wpływ na rozwój i funkcję aparatu mowy lub słuchu [83, 85, 139].

W następstwie kryzysu polityczno-ekonomicznego w 1980 roku zaprzestano jodowania soli spożywczej, która w Polsce była dostępna już od 1935 roku. Skutkiem tego był wzrost częstości wola u dzieci szkolnych, a następnie u noworodków, co zaobserwowano w 1984 roku [151]. Badania przesiewowe noworodków w kierunku wykrycia wrodzonej niedoczynności tarczycy w rejonie Polski południowo-wschodniej podjęła powstała w 1985 roku Pracownia Badań Przesiewowych Noworodków, a uzyskane wyniki były potwierdzeniem niedostatecznej profilaktyki jodowej w tym regionie [133, 162]. Badania epidemiologiczne występowania wola, które podjęto w latach 1989–1991 wśród dzieci i młodzieży tego obszaru Polski, ujawniły częstość jego występowania od 27 do 67%, a obniżone wydalenie jodu w moczu stwierdzono u około 37% dzieci. Wskazywało to na średni niedobór jodu w środowisku [51, 158, 164, 165, 186]. Duża częstość występowania objawów niedoboru jodu w populacji dziecięcej naszego kraju doprowadziła do powstania, co już wspomniano, w 1991 roku w Krakowie, podczas międzynarodowej konferencji „Endokrynologia wieku rozwojowego”, Polskiej Komisji Kontroli Chorób z Niedoboru Jodu (PCCIDD), wchodzącej w światową strukturę Międzynarodowej Komisji ds. Kontroli Chorób z Niedoboru Jodu (ICCIDD).

1.4. Znaczenie i historia badań przesiewowych noworodków w celu wykrycia wrodzonej niedoczynności tarczycy

Badanie poziomu hormonu tyreotropowego we krwi jako test przesiewowy noworodków pozwala nie tylko na wykrycie wrodzonej trwałej niedoczynności tarczycy, lecz także jej postaci przemijającej oraz przemijającej hipertyropinemii z wolem i bez wola, a także wola z eutyreozą kliniczną i biochemiczną.

Niedoczynność tarczycy w okresie płodowym, noworodkowym i niemowlęcym jest jedną z przyczyn zaburzeń dojrzewania ośrodkowego układu nerwowego i w naturalnym przebiegu choroby prowadzi do ciężkiego upośledzenia fizycznego i umysłowego. Objawy kliniczne pojawiają się dopiero po okresie krytycznym dla rozwoju mózgu, stąd też niezwykle ważne jest jak najwcześniejsze wykrycie choroby. Noworodek klinicznie przedstawia niewielkie odchylenia od normy, a wystąpienie typowych objawów zależy od stopnia deficytu hormonów tarczycy, rodzaju wady anatomicznej i wieku płodu, w którym wystąpił niedobór hormonów tarczycy. Zaledwie 5% noworodków z wykrytą hipotyreozą podczas badań przesiewowych jest klinicznie podejrzanych o tę chorobę. Niekiedy jednak już w czasie ciąży mogą wystąpić objawy sugerujące niedoczynność tarczycy u płodu. Należą do nich słabe i niezbyt częste ruchy płodu, niekiedy

pojawiają się krwawienia, a ciąża może się przedłużyć do 42 tygodni [12, 45, 65, 98, 99, 115, 140].

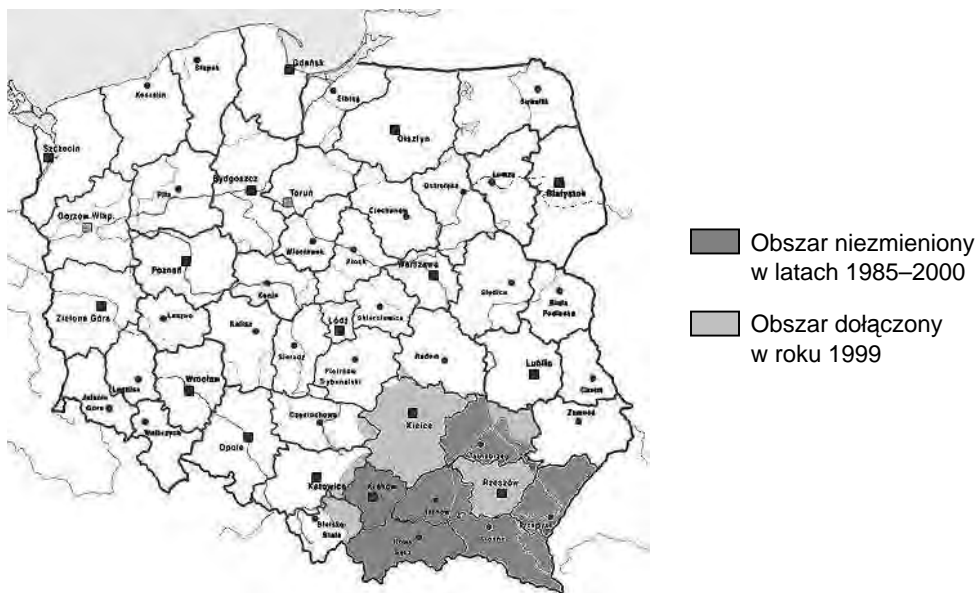
O prawidłowej czynności tarczycy informuje poziom tyroksyny (T_4) we krwi oraz stężenie TSH wydzielanego przez przysadkę. Częstość występowania wrodzonej niedoczynności tarczycy określa się jako jeden przypadek na 4000 zdrowych noworodków. Tak znaczna częstość oraz bardzo dobre wyniki wcześniej wprowadzonego leczenia zastępczego T_4 stały się impulsem opracowania metody badania przesiewowego u noworodków, pozwalającej na wykrycie tego schorzenia [6, 33, 142]. Na początku lat siedemdziesiątych XX wieku pojawiły się metody radioimmunologiczne pozwalające na określenie poziomu TSH oraz T_4 w kropli krwi na bibule [39, 93, 94, 110, 118].

Po pierwszych badaniach pilotażowych w Kanadzie, Stanach Zjednoczonych i Japonii badania przesiewowe noworodków wprowadzono jako masowe w połowie lat siedemdziesiątych XX wieku. Następnie badania te objęły populacje noworodków w krajach zachodnioeuropejskich i Europy Środkowo-Wschodniej. Metody stosowane w ośrodkach różniły się od siebie, co w dużej mierze zależało od lokalnych możliwości oraz doświadczenia nabytego podczas prowadzenia badań. W początkowym okresie podstawą badań przesiewowych było radioimmunologiczne oznaczenie stężenia T_4 w kropli krwi noworodków pobranej między 3. a 6. dniem ich życia. Metoda ta została wprowadzona przez Kanadyjczyków, a następnie przez niektóre ośrodki w Stanach Zjednoczonych. U noworodków z niskim stężeniem T_4 badanie to uzupełniano określeniem poziomu TSH. Metoda ta jest stosowana do chwili obecnej przez jeden z najstarszych ośrodków badań przesiewowych w Stanach Zjednoczonych, którym jest Boston [106, 118]. W Europie natomiast, po utworzeniu w 1978 roku europejskiej grupy roboczej do badań przesiewowych noworodków w celu wykrycia wrodzonej niedoczynności tarczycy, wprowadzono metodę oznaczania wyłącznie stężenia TSH w kropli krwi noworodków. Wprawdzie pociągała ona za sobą wyższe koszty, ale została uznana za najlepszą, dawała bowiem najmniejszy odsetek wyników fałszywie ujemnych. Ogromną rolę odegrał tu ośrodek w Zurychu w Szwajcarii kierowany przez prof. Ruth Illig – prekursorkę tych badań w Europie [93, 94, 190, 192]. We Francji, w ośrodkach regionalnych z początku skłaniano się ku stosowaniu przesiewu metodą amerykańską. Obecnie zaś oznaczenie TSH jest przyjęte w Europie jako najlepsza próba diagnostyczna wrodzonej niedoczynności tarczycy u noworodków. Usprawnienia metodyczne trwają do dnia dzisiejszego i mają na celu zarówno dokładność, jak i szybkość oraz ekonomizację prowadzonych badań [49, 50, 56, 58, 77, 111, 149, 206].

Coraz dłuższe prowadzenie badań i zwiększająca się stale populacja objętych nimi noworodków pozwoliły na dokładniejszą analizę uzyskiwanych wyników [5, 6]. Oprócz wrodzonej niedoczynności tarczycy zaczęto również obserwować występowanie przejściowo podwyższonego poziomu TSH mimo prawidłowej anatomicznie budowy tarczycy. U noworodków z terenów endemicznych stwierdzano przejściowy hipotyroidyzm z obniżonym stężeniem trójiodotyroniny (T_3) i T_4 oraz podwyższonym TSH. Wykryto też izolowaną przemijającą hipertyrotropinię, w której podwyższona była wartość TSH, T_3 , a T_4 prawidłowa bądź obniżona, a wolna tyroksyna (FT_4) prawidłowa [18, 173]. Frank i współpracownicy z ośrodka w Bostonie wprowadzili też powtórne badania przesiewowe, tj. w 2. oraz między 4. a 6. tygodniem życia, u noworodków z niską i bardzo niską urodzeniową masą ciała w celu wykluczenia późnej trwałej lub przejściowej niedoczynności tarczycy [66].

Rozwój metod biologii molekularnej pozwolił ponadto na wykrycie wielu czynników genetycznych leżących u podłoża wrodzonej niedoczynności tarczycy (w.n.t.). Wrodzone zaburzenia syntezy hormonów tarczycy są dziedziczone autosomalnie recesywnie. Jednakże ostatnie doniesienia sugerują możliwość ich dominującego charakteru. Rodzinne dyshormonogenezy, inaczej zaburzenia funkcji enzymatycznych lub receptorowe, stanowią 10–15% przypadków w.n.t. [5, 104, 127].

W Polsce badania przesiewowe noworodków zostały wprowadzone przez Instytut Matki i Dziecka w Warszawie. W 1964 roku rozpoczęto tam przesiew w kierunku fenylketonurii, który szybko objął cały kraj. W 1974 roku rozpoczęto pilotażowy przesiew w kierunku w.n.t. W 1983 roku podobne badania na terenie Polski południowej rozpoczął ośrodek krakowski. Dopiero w 1994 roku przesiew rozszerzył się i objął całą populację noworodków w Polsce. Tak więc w czasie dwudziestoletniego okresu badania przesiewowe wprowadzono kolejno: od 1984 roku w północno-wschodniej części kraju oraz w województwie warszawskim w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie i od 1985 roku, dzięki powstałej w Instytucie Pediatrii w Krakowie, przy Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży, Pracowni Badań Przesiewowych, w rejonie Polski południowo-wschodniej (byłe woj. krakowskie, nowosądeckie, tarnowskie, krośnieńskie, przemyskie i tarnobrzeskie) [10, 163]. Masowe badania przesiewowe noworodków w Polsce, obejmujące łącznie hipotyreozę i fenylketonurię, wprowadzono w 1994 roku. W ciągu lat system modyfikowano, dostosowując go na etapie końcowym do nowego podziału administracyjnego Polski. Obecnie Laboratorium Przesiewowe w Krakowie obejmuje województwa małopolskie, podkarpackie i świętokrzyskie [123, 188, 189] (ryc. 4).



Ryc. 4. Województwa objęte badaniem przesiewowym noworodków przez Pracownię Badań Przesiewowych i Błędów Metabolicznych Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie

1.5. Badania przesiewowe noworodków a niedobór jodu w środowisku

Wiele raportów dotyczących prowadzenia badań przesiewowych noworodków w kierunku w.n.t., w różnych regionach świata, stwierdza, że poziom TSH badany u noworodków jest jednym z najlepszych i najbardziej czułych wskaźników informujących o prawidłowej suplementacji jodowej [29, 30, 34]. W 1994 roku wskaźnik ten został włączony przez WHO, UNICEF oraz ICCIDD jako jeden z podstawowych wskaźników – oprócz wielkości i objętości tarczycy, stężenia jodu w moczu oraz stężenia tyreoglobuliny w surowicy – informujących o występowaniu IDD oraz o poziomie jego deficytu w środowisku. Przyjęto, że w populacjach, w których mniej niż 3% wyników TSH neonatalnego osiąga wartość powyżej 5 mIU/L w pełnej krwi (co jest równoważne 10 mIU/L w surowicy), nie mamy do czynienia z niedoborem jodu. Poziom ten, zawierający się w przedziale 3–19,9% określa się w środowisku jako łagodny niedobór jodu, 20–39,9% informuje o niedoborze średnim, a odsetek wyników powyżej 5 mIU/L przekraczający 40% – o wysokim i groźnym niedoborze tego pierwiastka [138, 209] (tab. III).

Tabela III

Wskaźniki określające stopień zaburzeń z niedoboru jodu w populacji

Wskaźnik	Populacyjne grupy ryzyka	Stopień ciężkości niedoboru jodu jako problem zdrowotny		
		Lekki	Średni	Ciężki
Wielkość tarczycy > 0 (0 – tarczycza niebadalna palpacyjnie i niewidoczna)	Dzieci szkolne	5,0–19,9%	20,0–29,9%	≥ 30%
Objętość tarczycy powyżej 97 percentyla mierzona metodą ultrasonograficzną	Dzieci szkolne	5,0–19,9%	20,0–29,9%	≥ 30%
Stężenie jodu w moczu (mediana µg/L)	Dzieci szkolne	50–99	20–49	< 20
TSH w badaniu przesiewowym ≥ 5 mIU/L	Noworodki	3,0–19,9%	20,0–39,9%	≥ 40%
Stężenie tyreoglobuliny w surowicy (mediana ng/ml)*	Dzieci i dorośli	10,0–19,9	20,0–39,9	≥ 40

* Wartości prawidłowe zależne od metody oznaczania [za 209 poz. piśmiennictwa]

Prace zmierzające do uściślenia kryteriów oszacowania stopnia IDD są nadal prowadzone na świecie. Dokument wydany wspólnie przez WHO, ICCIDD i UNICEF w 2001 roku uściśla stosowanie oznaczeń poziomu TSH we krwi u noworodków jako kryterium stopnia niedoboru jodu, wskazując, iż mogą się nim posługiwać jedynie te państwa, w których przesiew noworodków w celu wykrycia w.n.t. jest prowadzony masowo, tzn. u wszystkich rodzących się dzieci. Zwrócono też szczególną uwagę na konieczność zunifikowania prowadzenia badań oraz wysoką czułość stosowanej metody, pozwala to bowiem na wykrycie IDD bez dodatkowych nakładów finansowych. W interpretacji uzyskanego wyniku rozporządzenie WHO/ICCIDD/UNICEF stwierdza, iż wzrost liczby noworodków, u których poziom TSH jest umiarkowanie podwyższony

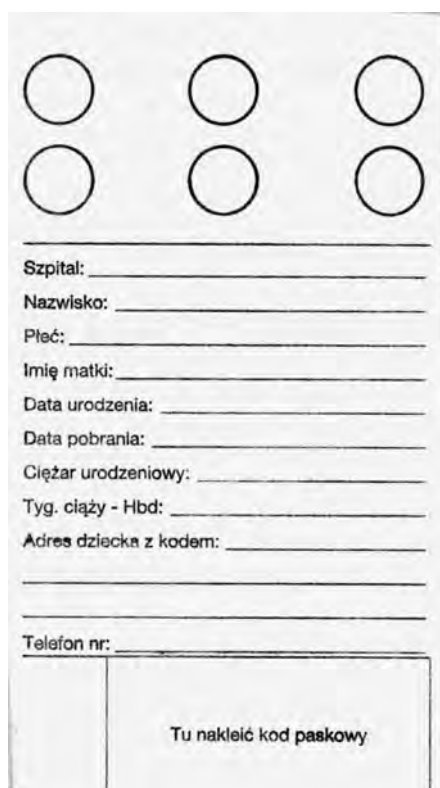
(powyżej 5 mIU/L w kropli krwi na bibule), jest proporcjonalny do stopnia niedoboru jodu w środowisku [210].

Masowe badanie przesiewowe noworodków w kierunku niedoczynności tarczycy, wykorzystujące poziom TSH, jest stosowane w większości krajów do wykrywania wrodzonej trwałej niedoczynności tarczycy (jej częstość jest określana w liczbie jeden na 4000 urodzonych niemowląt), ale jest ono również przydatne do monitorowania występowania IDD [21, 26, 27, 127, 132, 134, 168, 169, 176, 180, 181]. Prowadząc taką analizę, należy pamiętać o możliwości wystąpienia podwyższonych poziomów TSH u noworodków wystawionych na ekspozycję środków dezynfekcyjnych zawierających jod. Oddziaływanie miejscowe takich antyseptyków może niekiedy wywołać przejściową niedoczynność tarczycy u noworodków poddawanych zabiegom operacyjnym, co zostało zaobserwowane przez Haradę, Jacksona, L'Allemanda czy Mei-Jy i ich współpracowników [80, 95, 107, 116]. Dlatego też monitorując niedobór jodu w środowisku poprzez zastosowanie badania przesiewowego w celu wykrycia w.n.t., należy wnikliwie analizować stosowanie jodowych środków dezynfekcyjnych na różnych jego etapach, w postępowaniu przed porodem i po porodzie [19].

Trudności stwarzają też noworodki z niską i bardzo niską urodzeniową masą ciała oraz te z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu, bowiem aktywność przystosowawcza tarczycy charakteryzuje się zmiennością zachowania tyronin i TSH we krwi. Stąd też zalecane jest powtórzenie badania przesiewowego w tej grupie noworodków do zweryfikowania rozpoznania wczesnej przejściowej lub prawdziwej niedoczynności tarczycy oraz w celu rozpoznania jej późnej postaci [41, 66, 198].

1.6. Organizacja badań przesiewowych w Polsce

Program badań przesiewowych w Polsce opiera się na stosowaniu do pobrania krwi bibuły opatrzonej etykietą z kodem paskowym, co jest podstawą bezpieczeństwa systemu. Etykieta z kodem paskowym składa się z trzech części: jedna przyklejana jest w odpowiednim miejscu na bibule, druga wklejana do Książeczki Zdrowia Dziecka wraz z datą pobrania próbki, trzecia zaś pozostaje na oddziale noworodkowym jako dowód pobrania (szpitalny rejestr pobrań) (ryc. 5).



Szpital: _____

Nazwisko: _____

Płeć: _____

Imię matki: _____

Data urodzenia: _____

Data pobrania: _____

Ciężar urodzeniowy: _____

Tyg. ciąży - Hbd: _____

Adres dziecka z kodem: _____

Telefon nr: _____

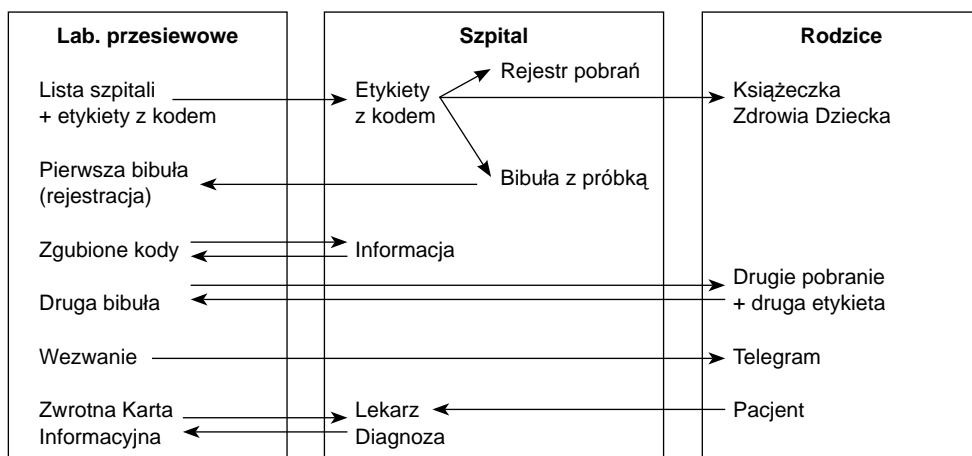
Tu nakleić kod paskowy



Ryc. 5. Bibuła oraz etykieta z kodem paskowym stosowane w badaniach przesiewowych noworodków w Polsce w latach 1995–2000

Etykiety z kolejnymi numerami są drukami ściślego zarachowania, rejestruje się je w laboratorium, przypisując do określonych oddziałów noworodkowych przed ich wysłaniem z ośrodka przesiewowego (w Polsce jest 8 takich ośrodków). Każdy oddział jest zobowiązany ze swej strony do dokładnego wyliczenia się z otrzymanych etykiet. Wymaganą zasadą jest, aby każde dziecko opuszczające oddział przed czasem pobrania (wyjście na żądanie, przewiezienie do innego oddziału lub szpitala) było zaopatrzone w bibułę z kodem paskowym. Ponadto ośrodek przesiewowy otrzymuje z oddziału listę dzieci (wraz z numerami kodów oraz danymi), którym nie pobrano krwi do badania w szpitalu. Wówczas do zadań ośrodka przesiewowego należy dopilnowanie, aby bibułki zostały dostarczone do laboratorium. Dodatkowe zabezpieczenie stanowi kontrola liczby etykiet: raz w miesiącu ośrodek przesiewowy wysyła do szpitali listę numerów etykiet, które nie zostały jeszcze dostarczone z próbkami do laboratorium i prosi o wyjaśnienie zaistniałej sytuacji (etykiety mogły np. ulec przypadkowemu zniszczeniu przed przypisaniem ich do dziecka). Jedynym niebezpieczeństwem niepobrania próbki jest poród domowy, ale i tu, dzięki prowadzonym szkoleniom, pielęgniarki i położne środowiskowe starają się pobrać próbkę w odpowiednim czasie, a etykietę i numer nadaje dziecku ośrodek przesiewowy. W celu zabezpieczenia przed niepobraniami prób-

ki zdecydowano się również na warunkowe dopuszczenie pobrania przed ukończeniem 72. godziny życia, tj. po 48 godzinach, jeśli dzieci są rutynowo wypisywane w 3. dobie życia. W przypadku przenoszenia dziecka do innego szpitala/oddziału w 24–48 godzin po urodzeniu, należy pobrać krew, zaznaczając wiek i wydać drugą bibułę z kodem z obligacją do pobrania drugiej próbki w wieku 7–21 dni, zależnie od stanu dziecka. Należy o tym powiadomić laboratorium. Postępowanie to niewątpliwie zwiększa odpowiedzialność ciążącą na ośrodku przesiewowym, ale też w wysokim stopniu zabezpiecza przed błędem pominięcia dziecka w przesiewie. Ponadto na każdym oddziale noworodkowym znajduje się osoba odpowiedzialna za pobieranie i wysyłanie próbek, co pozwala na ścisły kontakt z ośrodkiem przesiewowym i na rozwiązywanie zaistniałych problemów na bieżąco. Nie można jednak wyeliminować błędu zamiany dziecka przy pobraniu próbki, co niestety wpływa na całe postępowanie w przypadku wyniku nieprawidłowego. Na rycinie 6 przedstawiono schemat organizacyjny prowadzenia badań przesiewowych noworodków w Polsce [122, 123, 188].



Ryc. 6. Organizacja badań przesiewowych noworodków w Polsce

Trudności przedstawia jedynie częstotliwość i szybkość przesyłania materiału do badań. Próbkę przesyłane są pocztą (rzadko przez gońca) 2–3 razy w tygodniu, a powinny być wysyłane codziennie. Sytuację tę kancelaria szpitalna tłumaczy najczęściej brakiem funduszy. Do tej pory nie udało się, niestety, wynegocjować bezpłatnego przesyłania próbek w oznakowanych kopertach, co niewątpliwie znacznie przyspieszyłoby postępowanie w przesiewie.

Badania przesiewowe w kierunku w.n.t. i fenylketonurii obsługuje stale udoskonalany program komputerowy NEOBASE, który pozwala na czuwanie nad całym przebiegiem badań od momentu pobrania próbki aż do diagnozy postawionej przez lekarza zajmującego się diagnostyką.

Wszystkie operacje z próbka krwi na bibule odbywają się w laboratorium pod kontrolą programu komputerowego i za pomocą kodów paskowych. Numer próbki czytany jest automatycznie i podczas rejestracji tworzona jest karta noworodka. Krążki nasyczone krwią do badań, również po uprzednim odczytaniu kodu na bibule, są wycinane

bezpośrednio do próbek w statywach oznaczonych kodami paskowymi, a kod statywu odczytywany jest w automatycznym luminometrze (poziom TSH jest badany metodą immunoluminometryczną). Błąd analityczny nie jest, niestety, do wyeliminowania, tym bardziej że analityk nie ma najczęściej nań wpływu z racji pełnej automatyzacji pracy aparatu, natomiast błąd ludzki, przejawiający się pomyłką w wycięciu krążka czy też dodawaniu odczynników, zostaje usunięty. Ważne jest również to, że współpraca automatycznego luminometru z komputerem i programem NEOBASE pozwala na bezbłędne przyporządkowanie uzyskanych wyników do określonego dziecka, z jednoczesną adnotacją, czy wynik znajduje się w przedziale norm. Program informuje również o konieczności podjęcia postępowania w przypadku wartości podwyższonych, co jednakże nie zwalnia analityka od wnikliwej uwagi i analizy uzyskanych wyników.

Do oznaczania poziomu fenyloalaniny w kropli krwi na bibule stosowana jest w Polsce metoda ilościowa z pomiarem kolorymetrycznym (jakościowy test mikrobiologiczny Guthrie'ego nie jest stosowany w Polsce od 1998 roku). Wycinanie krążków odbywa się, tak jak w przypadku oznaczania TSH, pod kontrolą kodu paskowego. Aparat (Multiscan RC, Labsystem) współpracuje z komputerem i programem NEOBASE, co pozwala na przyporządkowanie uzyskanych wyników do określonego dziecka i podobnie jak w przypadku TSH informuje o postępowaniu po uzyskaniu wartości podwyższonych.

Każdy noworodek ma założoną kartę badań i można do niej dotrzeć albo poprzez przyporządkowany numer kodowy, albo znając personalia matki lub datę i miejsce urodzenia dziecka.

Wszystkie wyodrębnione dzieci z podwyższonym wynikiem w przesiewie i wzywane do odnośnych poradni tworzą w programie osobną grupę. Lekarz otrzymuje z pracowni zamieszczoną w Aneksie kartę informacyjną (osobną dla dziecka z przesiewu w kierunku w.n.t. i osobną dla przesiewu fenyloketonurii), którą powinien zwrócić z adnotacją daty zgłoszenia pacjenta oraz wstępną diagnozą. Daje to możliwość kontroli nad prawidłowością zgłaszania się wzywanych pacjentów, odpowiedzialność pracowni bowiem za wyselekcjonowanego noworodka kończy się w momencie jego pierwszej wizyty weryfikacyjnej w poradni [188].

2. CEL PRACY

Wprowadzone w połowie lat osiemdziesiątych XX wieku w regionie Polski południowo-wschodniej masowe badania przesiewowe noworodków w kierunku wykrycia w.n.t. ukazały również problem innych zaburzeń gruczołu tarczowego. Ich analiza wskazała na schorzenia, których etiologia była związana z występowaniem niedoboru jodu w środowisku.

Duże rozpowszechnienie tego zjawiska w świecie zainspirowało badaczy do poszukiwań wskaźnika informującego o jego skali. Prace prowadzone od początku lat siedemdziesiątych XX wieku w Stanach Zjednoczonych i Europie wskazały, że takim wskaźnikiem może być poziom hormonu tyreotropowego (TSH) we krwi, określany u noworodków w czasie badań przesiewowych.

Duża częstość występowania wola u dzieci i młodzieży szkolnej, jaką wykazały badania epidemiologiczne w całym kraju, stworzyła również potrzebę bardziej szczegółowego rozeznania rozmiaru niedoboru jodu w Polsce. Okazało się, że ważnym wskaźnikiem jest stężenie TSH we krwi noworodka, które jest bardzo czułym instrumentem reagującym na zmiany zawartości jodu w środowisku i to zmobilizowało do analizy poziomów TSH występujących w populacji Polski południowo-wschodniej.

Jako cel główny wyznaczono wykazanie potrzeby stałej analizy poziomów TSH we krwi, uzyskanych podczas prowadzenia masowych badań przesiewowych noworodków w kierunku w.n.t., dla określenia środowiskowego niedoboru jodu.

Cele pośrednie:

1. Ocena zachowania się rozkładu wyników TSH we krwi noworodków w latach 1991–2000 w Polsce południowo-wschodniej.
2. Wyniki TSH we krwi noworodków a prowadzenie profilaktyki jodowej.
3. Analiza rozkładu TSH w zależności od stosowania w postępowaniu śród- i okołoporodowym antyseptycznych środków zawierających jod.

3. MATERIAŁ

W latach 1985–2000 w masowych badaniach przesiewowych w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy przebadano ogółem w regionie Polski południowo-wschodniej 699 119 noworodków. Dane dotyczące tego materiału zostały zebrane w tabeli IV, w której wyszczególniono liczbę żywo urodzonych noworodków oraz liczbę przebadanych w przesiewie, co jednocześnie określa skuteczność badań przesiewowych noworodków w regionie.

Tabele przedstawiające liczebność materiału zawierają też uzyskane wyniki (odsetek noworodków, u których wynik badania przesiewowego przekraczał przyjęty punkt odcięcia dla poziomu TSH w kropli krwi na bibule), co wykorzystano, bez powielania tabel, w rozdziale 5 (Wyniki).

Tabela IV

Liczba przebadanych noworodków oraz tzw. skuteczność przesiewu noworodków w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy w regionie Polski południowo-wschodniej oraz odsetek noworodków wysianych

Rok	Liczba żywo urodzonych noworodków	Liczba przebadanych w przesiewie noworodków	Skuteczność przesiewu %	Liczba noworodków wyodrębnionych z przesiewu	Odsetek noworodków wyodrębnionych z przesiewu %
1985–1990	164 149	163 000	99,3	814	0,5
1991	54 888	49 287	89,8	559	1
1992	55 574	38 365	69,0	288	0,5
1993	57 605	57 441	99,7	180	0,3
1994	55 075	54 029	99,9	143	0,25
1995	50 334	50 238	99,8	72	0,14
1996	50 363	50 358	99,99	55	0,11
1997	47 958	47 953	99,99	35	0,07
1998	46 389	46 388	100	27	0,06
1999	70 970	70 970	100	27	0,04
2000	71 090	71 090	100	29	0,04
Razem	724 395	699 119	96,5	2 229	0,3

W latach 1985–1990 liczba noworodków, u których wynik badania przesiewowego przekraczał poziom stężenia granicznego TSH, przyjęty jako 20 mIU/L, wynosiła 814. W latach następnych, począwszy od 1991 roku, kiedy to wyniosła 559, sukcesywnie malała, by w 2000 roku osiągnąć liczbę 29 noworodków.

Stworzenie w 1990 roku programu rejestracyjnego do badań przesiewowych noworodków, który współpracował z programem obsługującym aparaturę analityczną, pozwoliło na przeprowadzenie analizy wszystkich wyników poziomów TSH uzyskanych podczas prowadzenia badań. W 1995 roku, kiedy obowiązkowym badaniem przesiewowym w celu wykrycia w.n.t. objęto całą Polskę, pracownia w Krakowie rozpoczęła program badań przesiewowych obowiązujący w całym kraju i tym samym dający pełne możliwości analizy statystycznej otrzymywanych wyników.

Ze względu na wpływ, jaki ma urodzeniowa masa ciała noworodków na czynność tarczycy, dzieci z niską i bardzo niską urodzeniową masą ciała (urodzone przedwcześnie lub dzieci z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu), u których dojrzewanie czynnościowe tarczycy w okresie płodowym oraz jej okołoporodowa aktywność przystosowawcza powodują dużą zmienność zachowania się stężenia TSH we krwi, wykluczono z analizy.

Ze wszystkich przebadanych w latach 1991–2000 wydzielono zatem donoszone noworodki powyżej 10 centyla masy ciała na tablicach wzrostowych (powyżej 2500 g), u których badanie TSH było wykonane optymalnie, tzn. w 4. i 5. dobie życia. Grupa ta stanowi **379 617** noworodków.

W latach 1985–1998 punkt odcięcia dla badania przesiewowego wynosił 20 mIU/L w kropli krwi na bibule, co jest równoznaczne z poziomem 40 mIU/L w surowicy. Selektywność metody, czyli jej zdolność do wykrywania dzieci chorych na w.n.t. w populacji, określa się jako stosunek liczby chorych do liczby wyników dodatnich w teście przesiewowym. W 1998 roku wzywano średnio w Polsce 1,3 dziecka na jedno dziecko chore. W celu eliminacji popełnienia błędu pominięcia dziecka z hipotyreozą zdecydowano w 1999 roku o obniżeniu progu w teście przesiewowym w.n.t. do 15 mIU/L [188].

W latach 1989–1993 przeprowadzono w Polsce badania epidemiologiczne częstości występowania wola, w których przebadano 0,61% populacji dzieci i młodzieży w regionie Polski południowo-wschodniej.

W celu oceny niedoboru jodu w populacji noworodków w badaniach własnych przeanalizowano rozkład wyników TSH powyżej 5 mIU/L w kropli krwi na bibule (10 mIU/L w surowicy). W tabeli V przedstawiono liczbę noworodków w poszczególnych latach oraz odsetek tych wyników na podstawie analizy przeprowadzonej w latach 1991–2000.

Tabela V

Odsetek poziomów TSH ≥ 5 mIU/L, uzyskanych w latach 1991–2000 na jednolitym obszarze objętym badaniem przesiewowym

Rok	Liczba badanych (4.–5. doba życia)	Liczba wyników ≥ 5 mIU/L	Odsetek wyników ≥ 5 mIU/L
1991	28 138	5740	20,4
1992	27 890	3548	12,7
1993	41 891	3715	8,9
1994	42 013	2700	6,4
1995	41 126	2048	5,0
1996	42 021	1759	4,2
1997	40 589	1718	4,2
1998	40 085	2084	5,2
1999	38 358	2054	5,4
2000	37 506	2139	5,7
Razem	379 617	27 505	7,2

W 1999 roku, po zmianach administracyjnych, zwiększył się obszar objęty badaniem przesiewowym przez pracownię w Krakowie (ryc. 4). Dlatego też w tabeli V do materiału z lat 1999 i 2000 włączono jedynie szpitale objęte badaniem w okresie 1991–1998, tak aby analiza dotyczyła tej samej populacji (42 oddziały noworodkowe – 75 864 noworodki). Materiał obejmujący pozostałe, nowe dla ośrodka przesiewowego jednostki, został przeanalizowany osobno i przedstawiony w tabeli VI (30 oddziałów noworodkowych – 39 275 noworodków).

Tabela VI

Odsetek poziomów TSH ≥ 5 mIU/L uzyskanych na nowym obszarze objętym badaniem przesiewowym przez pracownię w latach 1999–2000

Rok	Liczba badanych (4.–5. doba życia)	Liczba wyników ≥ 5 mIU/L	Odsetek wyników ≥ 5 mIU/L
1999	19 624	1552	7,9
2000	19 651	1708	8,7
Razem	39 275	3260	8,3

W dalszej części materiał został podzielony na trzy okresy w zależności od profilaktyki jodowej (tab. VII):

1. Lata 1985–1990, kiedy profilaktyka jodowa została rozpoczęta, ale podaż soli jodowanej na rynku była jeszcze niewielka (**163 000** przebadanych noworodków).
2. Lata 1991–1996, kiedy trwały starania o wprowadzenie soli wyłącznie jodowanej, a jej spożycie wyraźnie wzrastało (**223 079** przebadanych noworodków).

3. Lata 1997–2000, kiedy na mocy Zarządzenia z 24 lipca 1996 roku na rynku dostępna była wyłącznie sól jodowana (zarządzenie weszło w życie w 6 miesięcy po ogłoszeniu, Monitor Polski Nr 48, poz. 462) – Aneks (**156 538** przebadanych noworodków).

Tabela VII

Podział materiału oraz odsetek wyników TSH ≥ 5 mIU/L

Lata	Liczba przebadanych noworodków (4.–5. doba życia)	Liczba wyników TSH ≥ 5 mIU/L	Odsetek wyników TSH ≥ 5 mIU/L
1985–1990	163 000	–	–
1991–1996	223 079	19 510	8,1
1997–2000	156 538	7995	4,8

Dokonano też podziału badanych pod względem płci i ogółem w latach 1991–2000 przebadano **195 510** chłopców i **184 107** dziewcząt (tab. VIII). Na obszarze dołączonym przebadano **20 393** chłopców i **18 882** dziewcząt (tab. IX).

Tabela VIII

Odsetek wyników TSH ≥ 5 mIU/L w latach 1991–2000 z podziałem na płeć

Rok	Liczba badanych (4.–5. doba życia)		Odsetek wyników ≥ 5 mIU/L	
	Chłopcy	Dziewczęta	Chłopcy	Dziewczęta
1991	14 499	13 639	20,6	20,1
1992	14 434	13 456	12,8	12,6
1993	21 516	20 375	8,6	9,1
1994	21 655	20 358	6,2	6,7
1995	21 106	20 020	5,0	4,9
1996	21 708	20 313	4,1	4,2
1997	20 960	19 629	4,4	4,0
1998	20 600	19 485	5,2	5,2
1999	19 611	18 747	5,6	5,1
2000	19 421	18 085	5,9	5,4
Razem	195 510	184 107	–	–

Tabele przedstawiające liczebności w poszczególnych latach z podziałem na płeć i obszary oraz liczebności TSH w wartościach poniżej i powyżej 5 mIU/L umieszczono wraz ze spisem w Aneksie.

Tabela IX

Odsetek wyników TSH ≥ 5 mIU/L w latach 1999–2000 na obszarze dołączonym
z podziałem na płeć

Rok	Liczba badanych (4.–5. doba życia)		Odsetek wyników ≥ 5 mIU/L	
	Chłopcy	Dziewczęta	Chłopcy	Dziewczęta
1999	10 223	9401	7,9	7,8
2000	10 170	9481	9,4	7,9

Ponadto, dzięki współpracy z Pracownią Badań Przesiewowych i Hormonalnych Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie, będącą w stosunku do wszystkich pracowni w Polsce jednostką nadrzędną, w 2000 roku przeprowadzono na wszystkich oddziałach położniczych i noworodkowych (w rejonie Polski południowo-wschodniej jest ich 72) ankietę, której celem było m.in. stwierdzenie, jakie środki odkażające są stosowane w postępowaniu przed- i śródporodowym. Ankieta została zamieszczona w Aneksie. Rozkład TSH analizowano oddzielnie i porównawczo w szpitalach stosujących preparaty jodowe i ich nieużywających.

4. METODY

Rutynowego badania przesiewowego dokonuje się poprzez pobranie krwi z piętki noworodka po ukończonej 3., a przed zakończoną 7. dobą życia dziecka, optymalnie w 4. lub 5. dobie. Pierwsza kropla jest odrzucana. Krew pobierana jest na bibułę filtracyjną z nadrukiem (ryc. 5) o symbolu S&S 2992, tak aby przesiąkła na drugą stronę (nie może być pobierana dwustronnie).

Po wysuszeniu w temperaturze pokojowej jest ona przesyłana do laboratorium przesiewowego. Każda bibułka jest opatrzona etykietą z kodem paskowym i od momentu rejestracji w laboratorium wszystkie czynności wykonywane są pod jego kontrolą. Programem obsługującym przesiew jest opracowany w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie program NEOBASE, który daje również możliwości przeprowadzania analizy statystycznej. Został on wdrożony w Pracowni Badań Przesiewowych i Błędów Metabolicznych w Krakowie w 1995 roku, kiedy to przesiew noworodków w kierunku w.n.t. stał się obowiązkowy w całej Polsce (tak jak przesiew w kierunku fenylketonurii) i objęto nim wszystkie rodzące się w naszym kraju noworodki, a metoda analityczna, tak jak i system organizacyjny, zostały zunifikowane [123, 200, 201]. W latach 1991–1994 pracownia w Krakowie korzystała z własnego programu rejestracyjnego połączonego z aparatem analitycznym. Opracowanie takiego systemu nastąpiło dzięki zastosowaniu fluorooimmunometrycznej metody analizy poziomu TSH.

W latach 1985–2000 trzykrotnie zmieniano metodę badania poziomu TSH w kropli krwi na bibule. W latach 1985–1990 stosowano metodę radioimmunometryczną (odczynniki micro TSH-RIA BYK Malincrodt), w której opierano się na pomiarze radioaktywności substancji znakowanej izotopem promieniotwórczym (^{125}I), wchodzącej w skład reakcji antygen–przeciwciała [88, 89]. Wprowadzenie specyficznych przeciwciał monoklonalnych oraz technologii polegającej na związaniu jednego składnika reakcji z podłożem (np. ścianka próbowki) pozwoliło na burzliwy rozwój nieizotopowych technik diagnostycznych. Metodą taką była stosowana od 1991 roku metoda fluorooimmunometryczna – System Delfia firmy Wallac. Opierała się ona na tzw. technice reakcji kanapkowej, w której dwa przeciwciała monoklonalne (mysie) reagują z dwoma antygenowymi determinantami w cząsteczce hTSH. Standardy, kontrole i testowane próbki kropli krwi na bibule zawierają hTSH, który reaguje jednocześnie z unieruchomionymi monoklonalnymi przeciwciałami przeciw specyficznym antygenom umiejscowionym w beta hTSH i znakowanymi europem przeciwciałami znajdującymi się w stosowanym w teście buforze. Bufor ten powoduje eluację hTSH ze standardów, kontroli i próbek. Na zasadzie dysocjacji jony europu są przenoszone ze znakowanego przeciwciała

do roztworu, w którym tworzą wysokofluorescencyjne chelaty. Fluorescencja mierzona w każdej próbce jest proporcjonalna do zawartego w niej stężenia hTSH [4, 81, 177, 193, 207].

Metoda ta, znacznie wygodniejsza i szybsza, niewymagająca specjalnych pomieszczeń i zabezpieczeń koniecznych przy stosowaniu metod izotopowych, redukująca ponadto liczbę wyników fałszywie dodatnich, pozwoliła na stworzenie pracowni zajmującej się wyłącznie badaniem przesiewowym noworodków. Dzięki temu znacznie przyspieszono czas wykonania analizy i otrzymania wyniku. Rezultatem końcowym zaś było wdrożenie leczenia przed ukończeniem 1. miesiąca życia dziecka, co w ówczesnym okresie było wymagane.

Po objęciu badaniem przesiewowym noworodków w całej Polsce oraz po unifikacji metody jego organizacji wdrożono ostatecznie luminescencyjne badanie immunologiczne należące do nieizotopowych immunochemicznych procesów, w których przeciwciała i antygeny są znakowane substancjami luminescencyjnymi stosowanymi w diagnostyce laboratoryjnej. Jest to również badanie typu „kanapka” służące do luminometrycznego oznaczania TSH we krwi ludzkiej, pobranej na bibułę filtracyjną. Podczas inkubacji TSH wymywane jest z krążka bibuły i reaguje z monoklonalnym przeciwciałem przyczepionym do ścianki próbówki oraz ze znakowanym anty-TSH, który składa się z monoklonalnego przeciwciała połączonego kowalencyjnie z pochodną izoluminolu. Kompleks znacznik–TSH, który jest przyczepiony do ścianki próbówki w wyniku reakcji immunologicznej, jest wykrywalny dzięki reakcji świetlnej. Utlenianie izoluminolu zostaje zapoczątkowane przez wstrzyknięcie do próbówki roztworu peroksydazy alkalicznej oraz roztworu katalizatora. Światło emitowane w wyniku reakcji (425 nm) jest mierzone przez fotopowielacz luminometru. Następuje natychmiastowa emisja fotonów i rozpoczyna się reakcja luminogenna w luminometrze. Sygnał świetlny zmierzony w jednostkach RLU (relatywne jednostki światła) jest wprost proporcjonalny do stężenia TSH w standardach, kontrolach i pobranych próbkach. Wartość stężenia TSH w próbkach pacjentów jest odczytywana z krzywej standardowej [96, 178]. Stosowane odczynniki produkowane są przez firmę Byk Sangtec Diagnostica. Próg czułości dla obu opisanych powyżej metod to 1–2 mIU/L.

Dla wszystkich trzech metod punkt odcięcia wynosił 20 mIU/L. Zmiana na 15 mIU/L nastąpiła w 1999 roku, co zostało omówione w poprzednim rozdziale. Nie wpłynęło to na określenie odsetka wartości ≥ 5 mIU/L uzyskanego w kropli krwi na bibule.

Od 1987 roku systematycznie jest prowadzona międzynarodowa kontrola jakości w Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie w Bonn (Niemcy) oraz od 1991 roku w Atlancie (USA) w ramach Newborn Screening Quality Assurance Program. Dzięki temu oznaczenia własne są weryfikowane przez dwa niezależne laboratoria zagraniczne, prowadzące kontrolę badań przesiewowych nie tylko w kierunku w.n.t., lecz także innych przesiewów, w większości laboratoriów przesiewowych na świecie. Przez cały okres badań istniała zgodność wyników, co potwierdzają otrzymane przez pracownię certyfikaty. Określany rocznie dla próbek kontrolnych cv% (różnica w wysokości stężenia dla tych samych próbek) nie przekroczył jedności. Dodatkową kontrolę stanowi prowadzona systematycznie przez Pracownię Badań Przesiewowych i Hormonalnych Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie kontrola jakości w Polsce, której podlegają wszystkie istniejące w naszym kraju pracownie zajmujące się badaniem przesiewowym noworodków w celu wykrycia w.n.t. i fenyloketonurii.

4.1. Analiza statystyczna

Rozkład uzyskanych wartości TSH przedstawiono za pomocą graficznej metody wyznaczania kwartyli, w postaci krzywej częstości skumulowanej (tzw. procent skumulowany – cum %) wyników osiągniętych w badanej populacji. Kwartyle definiuje się jako wartości cechy badanej w zbiorowości, które dzielą ją na określone części pod względem liczby jednostek. Są one wykorzystywane w tych wszystkich przypadkach, w których niemożliwe jest obliczenie z danego szeregu średniej arytmetycznej oraz dominanty. Krzywa częstości skumulowanej to łamana łącząca punkty o współrzędnych określających górne granice klas i odpowiadające im skumulowane odsetki. Dokonano analizy różnic rozkładu poziomów TSH w zależności od roku badania, stosowania derynkcyjnych środków jodowych, obszarów objętych badaniem przesiewowym oraz płci. Do testu istotności różnic stosowano nieparametryczny test chi-kwadrat, stosowany przy próbach o dużej wielkości. Współczynnikami korelacji służącymi do określenia siły związku pomiędzy dwiema zmiennymi nominalnymi są Lambda i V-Cramera. Im większe są różnice między liczebnościami empirycznymi i teoretycznymi, tym większa jest wartość statystyki chi-kwadrat, i tym samym większa siła zależności. Wszystkie obliczenia przeprowadzone w teście istotności różnic zostały wykonane za pomocą programu statystycznego SPSS.

Stosunkiem potwierdzonych przypadków wymagających leczenia do wszystkich wyselekcjonowanych określono efektywność przesiewu oraz jego znaczenie w wykrywaniu biochemicznych zaburzeń funkcji tarczycy. Częstość występowania IDD, tzn. hipertyrotropinemii z wolem i występującej samoistnie, wola noworodkowego oraz przemijającej niedoczynności tarczycy w latach 1985–2000 przedstawiono na podstawie materiału Kliniki Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii oraz we współpracy z Poradniami Endokrynologicznymi w Rzeszowie i Kielcach. Te ostatnie bowiem po reorganizacji badań przesiewowych i po zmianach administracyjnych w 1999 roku przejęły pacjentów z obecnych terenów województw podkarpackiego i świętokrzyskiego. Częstość pojawiania się IDD określono stosunkiem jednego zdiagnozowanego przypadku przypadającego na liczbę żywo urodzonych noworodków.

Diagnoza została określona na podstawie stosowania algorytmu postępowania z dzieckiem wyselekcjonowanym z przesiewu z określonym stężeniem TSH w kropli krwi na bibule. Algorytm ten został przedstawiony w Aneksie.

5. WYNIKI

5.1. Wyniki badań przesiewowych

W latach 1985–1998 Pracownia Badań Przesiewowych obejmowała swym zasięgiem 6 województw Polski południowo-wschodniej. Były one, począwszy od 1985 roku, stopniowo przyłączane do rejonu objętego badaniem przesiewowym w celu wykrycia hipotyreozy. Tym sposobem do 1992 roku badanie przesiewowe wdrożono w ówczesnych województwach: miejskim krakowskim – 1985, nowosądeckim – 1987, krośnieńskim – 1988, tarnowskim – 1991, tarnobrzskim – 1991 i przemyskim – 1994. W 1999 roku, po zmianach administracyjnych, rejon ten uległ rozszerzeniu i objął 3 województwa: małopolskie, podkarpackie i świętokrzyskie. W latach 1985–2000 przebadano ogółem **699 119** noworodków (tab. IV). Z grupy **163 000** noworodków przebadanych w latach 1985–1990 wyselekcjonowano **814** noworodków z poziomem TSH w kropli krwi na bibule wyższym niż 20 mIU/L. W latach następnych liczba ta wynosiła kolejno, począwszy od roku 1991 do 2000: 559 (1% żywo urodzonych), 288 (0,5%), 180 (0,3%), 173 (0,3%), 85 (0,17%), 55 (0,11%), 35 (0,07%), 27 (0,06%), 27 (0,04%), 29 (0,04%). Dwie ostatnie wartości dotyczą populacji z powiększonego obszaru. W tabeli IV określono ponadto tzw. skuteczność przesiewu, to jest stosunek noworodków przebadanych do wszystkich żywo urodzonych. W całym okresie oprócz lat 1991 i 1992 skuteczność ta jest zadowalająca i wyrażona w procentach daje wartość bliską 100%. Rok 1991 to czas wprowadzenia do przesiewu 2 nowych województw, które wymagały dużej pracy szkoleniowej, dotyczącej szczególnej uwagi podczas pobierania materiału do badań od wszystkich żywo urodzonych noworodków. W ówczesnych latach badanie przesiewowe nie było obowiązkowe i brak było nań odpowiednich funduszy. To właśnie miało wpływ na wyjątkowo niski odsetek badanych w stosunku do urodzonych w 1992 roku. Wtedy bowiem pracownia dysponowała odczytnikami jedynie na pół roku.

Po przeprowadzonych badaniach potwierdzających przy pierwszej wizycie dziecka w poradni endokrynologicznej i weryfikacji rozpoznania określono częstość występowania w.n.t. (hipotyreozy) i innych zaburzeń biochemicznych tego gruczołu. W latach 1985–1990 hipotyreoza występowała z częstością **1 : 3908 (0,025%)**, inne zaburzenia zaś, na które składały się: hipertyrotropinemia (podwyższony poziom TSH przy prawidłowych stężeniach hormonów tarczycy), hipertyrotropinemia występująca łącznie z wolem oraz przemijająca niedoczynność tarczycy (po weryfikacji prawidłowe poziomy TSH i hormonów tarczycy), kolejno **1 : 368 (0,27%)**, **1 : 568 (0,18%)**

i **1 : 4289 (0,02%)** (tab. X). Dzięki współpracy z oddziałami noworodkowymi została również wyodrębniona grupa noworodków z wolem jako jedynym objawem choroby z niedoboru jodu. Pojawiał się on z częstością **1 : 11 648 (0,008%)** żywo urodzonych noworodków (tab. X). Na tej podstawie określono częstość występowania IDD na poziomie 0,5%.

Tabela X

Częstość występowania zaburzeń biochemicznych gruczołu tarczowego, określanych jako zaburzenia z niedoboru jodu (IDD), w latach 1985–1990 w regionie Polski południowo-wschodniej na podstawie badań przesiewowych w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy

Rok	Częstość występowania hipertyrotropinemii	Częstość występowania hipertyrotropinemii z wolem	Częstość występowania przemijającej niedoczynności tarczycy	Częstość występowania wola u noworodków
1985–1990	1 : 368 0,27%	1 : 568 0,18%	1 : 4289 0,02%	1 : 11 648 0,008%

W latach 1989–1990 podjęto badania epidemiologiczne w populacji dziecięcej regionu krakowskiego i nowosądeckiego, które miały na celu ocenę skutku awarii elektrowni jądrowej w Czarnobylu i wpływu profilaktycznej dawki jodu blokującej tarczycę. Wynikiem tego badania było określenie częstości wola prostego u dzieci na poziomie 34,8% u chłopców i 47,6% u dziewcząt w regionie krakowskim oraz kolejno 53,8% i 70,4% w nowosądeckim, a ogólnie częstość występowania wola w populacji dzieci i młodzieży na badanym obszarze określono na 51,7% (tab. XI).

Tabela XI

Częstość występowania wola u dzieci i młodzieży z regionu Polski południowo-wschodniej na podstawie badań epidemiologicznych prowadzonych w latach 1989–1991 oraz 1992–1993

Rok	Liczba badanych	Liczba badanych z wolem	Odsetek wola w badanej populacji (%)
1989–1991	1932	989	51,7
1992–1993	4103	1563	38,1

Nie stwierdzono ponadto zależności między spożyciem dawki profilaktycznej jodu a częstością występowania wola.

Przeprowadzone w latach 1992–1993 w Polsce badania epidemiologiczne, które miały na celu określenie stopnia niedoboru jodu, również wykazały znaczną częstość wola u dzieci i młodzieży (od 14,3% na terenach nadmorskich, poprzez blisko 30% w pozostałej części kraju z wyjątkiem Sudetów, gdzie zarejestrowano wole u 53% badanych), co na większości obszaru wskazywało na umiarkowany niedobór z wąskim pasem endemii lekkiej na terenie nadmorskim.

Począwszy od 1991 roku, rozpoczęto wnikliwe monitorowanie IDD u noworodków. Wyniki zostały przedstawione w tabeli XII; w latach 1991–2000 uległy widocznej zmianie.

Tabela XII

Częstość występowania zaburzeń biochemicznych gruczołu tarczowego, określanych jako zaburzenia z niedoboru jodu (IDD), w latach 1991–2000 w regionie Polski południowo-wschodniej na podstawie badań przesiewowych w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy

Rok	Częstość występowania hipertyrotropinemii	Częstość występowania hipertyrotropinemii z wolem	Częstość występowania przemijającej niedoczynności tarczycy
1985–1990	1 : 368 0,27%	1 : 568 0,18%	1 : 4289 0,02%
1991	1 : 145 0,7%	1 : 531 0,2%	1 : 3920 0,03%
1992	1 : 345 0,3%	1 : 524 0,19%	1 : 6947 0,01%
1993	1 : 1029 0,1%	1 : 621 0,01%	1 : 8540 0,01%
1994	1 : 966 0,1%	1 : 1779 0,06%	1 : 9173 0,01%
1995	1 : 834 0,1%	1 : 6225 0,02%	1 : 49 807 ,002%
1996	1 : 1526 0,06%	1 : 7194 0,01%	1 : 50 363 0,002%
1997	1 : 2524 0,04%	1 : 16 158 0,006%	1 : 48 474 0,002%
1998	1 : 3568 0,03%	–	1 : 48 598 0,002%
1999	1 : 6781 0,01%	–	1 : 40 689 0,002%
2000	1 : 7934 0,01%	–	1 : 40 010 0,002%

Obserwowane w 1991 roku wole z hipertyrotropinemią z częstością **1 : 531 (0,2%)** obniżało się w kolejnych latach: 1992 – **1 : 524 (0,19%)**, 1993 – **1 : 621 (0,01%)**, 1994 – **1 : 1779 (0,06%)**, 1995 – **1 : 6225 (0,02%)**, 1996 – **1 : 7194 (0,01%)** i 1997 – **1 : 16 158 (0,006%)**, aby od 1998 roku nie pojawiać się w populacji niemowlęcej (izolowanego występowania bez podwyższonego poziomu TSH nie obserwowano). Podobnie przedstawiała się hipertyrotropinemia i od częstości **1 : 145 (0,7%)** w 1991 roku również zmieniała się w latach następnych: 1992 – **1 : 345 (0,3%)**, 1993 – **1 : 1029 (0,1%)**, 1994 – **1 : 966 (0,1%)**, 1995 – **1 : 834 (0,1%)**, 1996 – **1 : 1526 (0,06%)**, 1997 – **1 : 2524 (0,04%)**, 1998 – **1 : 3568 (0,03%)**, 1999 – **1 : 6781 (0,01%)** do **1 : 7934 (0,01%)** w 2000 roku. Przemijająca niedoczynność tarczycy, która w 1991 roku występowała z częstością zbliżoną do wrodzonej, tzn. **1 : 3920 (0,03%)**, zaczęła się pojawiać w 1992 ro-

ku w przypadkach **1 : 6947 (0,01%)**, 1993 – **1 : 8540 (0,01%)**, 1994 – **1 : 9173 (0,01%)**, a od 1995 do 2000 roku w jednym lub w dwóch przypadkach na całą badaną populację noworodków.

W tabeli XIII zebrano wyniki dotyczące odsetka IDD w regionie Polski południowo-wschodniej i w latach 1985–2000 zanotowano ich obniżenie z wartości 0,5% w latach 1985–1990 i 0,9% w 1991 roku do 0,014% w 2000 roku.

Tabela XIII

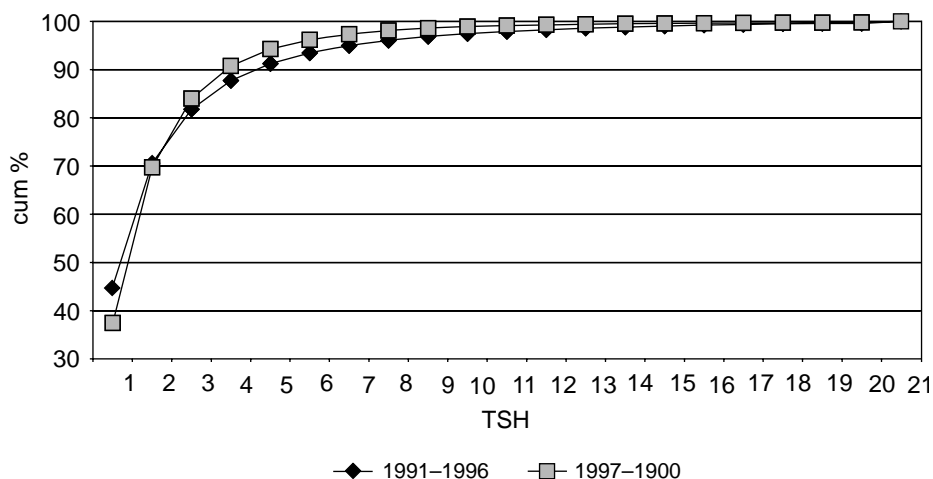
Odsetek zaburzeń z niedoboru jodu (IDD) u noworodków w latach 1985–2000
w regionie Polski południowo-wschodniej

Rok	Liczba urodzonych	Liczba IDD	Odsetek IDD (%)
1985–1990	164 149	787	0,5
1991	54 888	495	0,9
1992	55 574	275	0,5
1993	57 605	72	0,12
1994	55 075	94	0,2
1995	50 334	69	0,13
1996	50 363	41	0,08
1997	47 958	23	0,05
1998	46 338	14	0,03
1999	40 689	7	0,02
2000	40 010	6	0,014

5.2. Analiza rozkładu poziomu hormonu tyreotropowego u noworodków

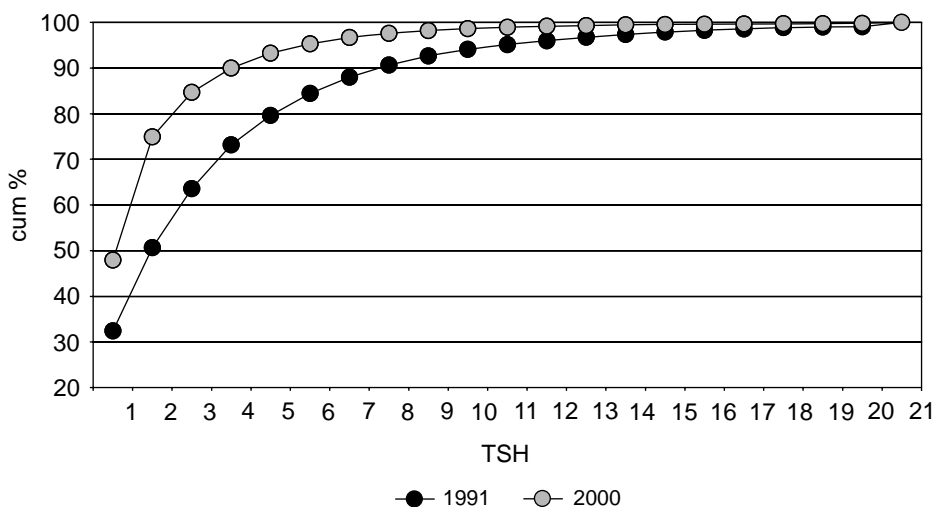
Pojawiające się w literaturze światowej opracowania [25, 28, 29, 113, 114], wskazujące na możliwość wykorzystania neonatalnego poziomu TSH do stwierdzenia występowania niedoboru jodu w środowisku oraz jego stopnia, zaowocowały szczegółową analizą uzyskanych w badaniu przesiewowym noworodków wyników TSH. Podlegała jej wyselekcjonowana część wyników uzyskanych od donoszonych, zdrowych noworodków, których urodzeniowa masa ciała przekraczała 2500 g, a pobranie próbki nastąpiło w czasie dlań optymalnym, tzn. w 4. lub 5. dobie życia dziecka.

Lata 1991–2000 podzielono na dwa okresy: od 1991 do 1996 roku, kiedy to jodowanie soli było wprawdzie obligatoryjne, lecz sól jodowana nie była jedyną dostępną na rynku, i lata 1997–2000, gdy decyzją z 24 lipca 1996 roku zdecydowano o wyłączności sprzedaży soli jodowanej. Również w tym drugim okresie zdecydowano o zmianie punktu odcięcia (tzw. *cut off*) i obniżeniu go do poziomu 15 mIU/L. Dystrybucję TSH przedstawiono za pomocą cum % na rycinie 7.



Ryc. 7. Różnica rozkładu TSH ($p < 0,01$) w latach 1991–1996 i 1997–2000

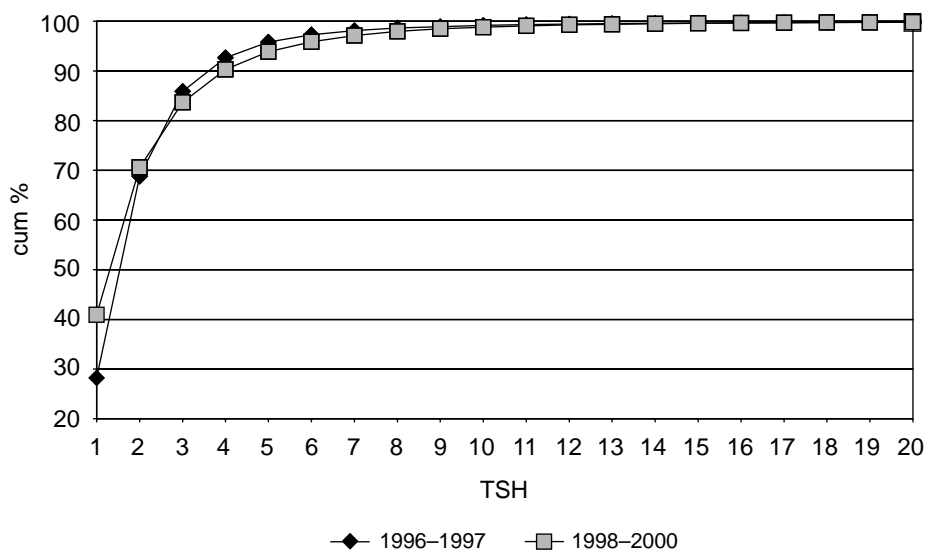
Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę między tymi okresami na poziomie $p < 0,01$ (V-Cramer 0,118; Lambda 0,021). Różnica w rozkładzie TSH w latach 1991 i 2000 jest statystycznie istotna przy $p < 0,05$ (V-Cramer 0,288; Lambda 0,031) (ryc. 8).



Ryc. 8. Różnica rozkładu TSH ($p < 0,05$) między rokiem 1991 a 2000

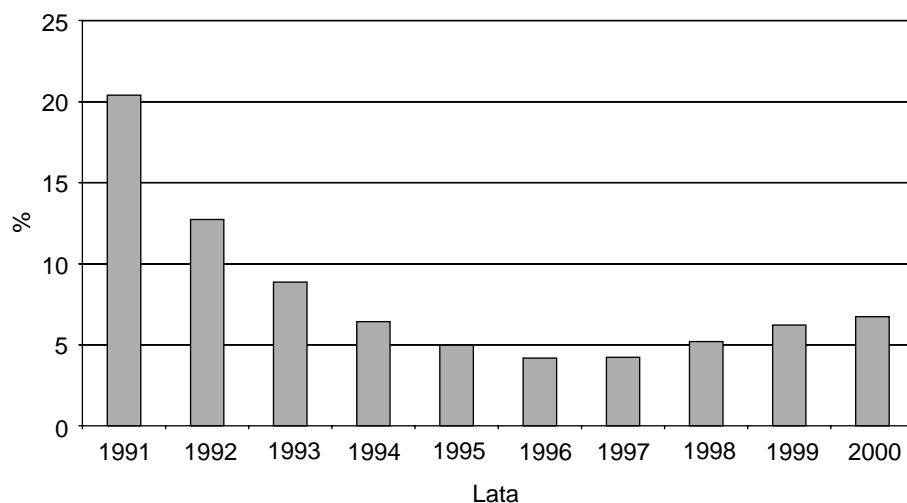
W kolejnych latach stwierdzono obniżenie odsetka wyników poziomów TSH mieszczących się powyżej 5 mIU/L z 20,4% w 1991 roku do kolejno 12,7% w 1992 roku, 8,9% w 1993, 6,4% w 1994, 5% w 1995, 4,2% w 1996 roku (tab. V). W okresie obligatoryjnego spożywania wyłącznie soli jodowanej wyniki te przedstawiały się następująco: 4,2% w 1997 roku oraz 5,2 w 1998, 5,4% w 1999 i 5,7% w 2000 roku (tab. V). W latach 1998–2000 obserwowano nieznaczny wzrost odsetka wyników

TSH powyżej 5 mIU/L w stosunku do lat 1996–1997. Jest on wprawdzie znamieny statystycznie przy $p < 0,001$, ale korelacja jest bardzo słaba (V-Cramer 0,069; Lambda 0,001) (ryc. 9).



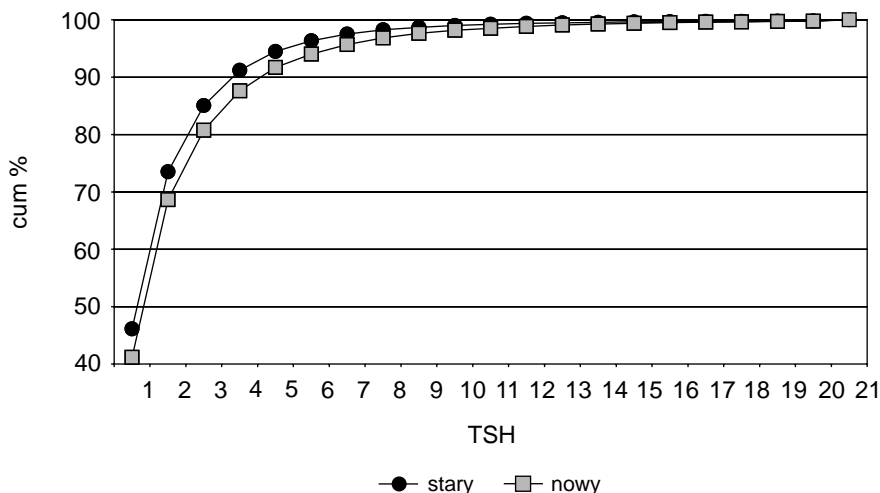
Ryc. 9. Różnica rozkładu TSH ($p < 0,001$) między latami 1996–1997 a 1998–2000

Istotny jest fakt, iż w ostatnich dwóch latach odsetek wzywanych pozostaje na tym samym poziomie i jest niższy w stosunku do lat poprzednich (tab. IV). Odsetek wyników TSH powyżej 5 mIU/L w kolejnych latach został też przedstawiony w formie wykresu słupkowego (ryc. 10).



Ryc. 10. Odsetek wyników TSH ≥ 5 mIU/L w latach 1991–2000

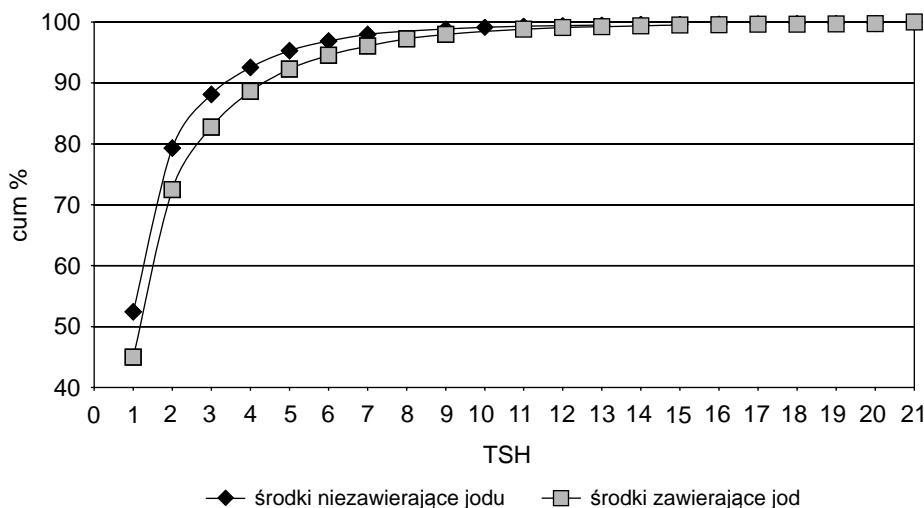
Na obszarze dołączonym w 1999 roku odsetek wyników TSH obserwowanych na poziomie powyżej 5 mIU/L wynosił kolejno w latach 1999 i 2000 7,9% i 8,7% (tab. VI). Różnica częstości występowania tych wyników w obu obszarach jest również statystycznie istotna na poziomie $p < 0,001$ (V-Cramer 0,072; Lambda 0,001), co przedstawiono graficznie na rycinie 11.



Ryc. 11. Rozkład wyników TSH ≥ 5 mIU/L ($p < 0,001$) na obszarze dołączonym w 1999 roku w stosunku do ich rozkładu na obszarze poprzedzającym rozszerzenie przesiewu za lata 1999–2000

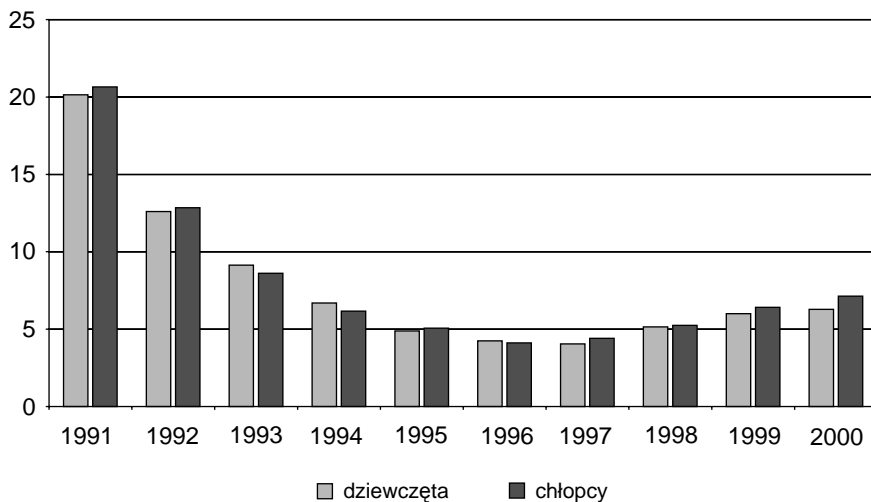
5.3. Stosowanie jodowych środków dezynfekcyjnych a rozkład TSH

W 2000 roku na wszystkich oddziałach położniczo-neonatologicznych przeprowadzono ankietę dotyczącą stosowania dezynfekcyjnych środków zawierających jod. Na obszarze objętym badaniem przesiewowym od 1985 roku w blisko 60% (59,5%) szpitali nie są używane jodowe środki dezynfekcyjne i podobny wynik uzyskano na obszarze dołączonym w 1999 roku, a mianowicie 56,7%. Analiza statystyczna częstości występowania wyników powyżej 5 mIU/L u noworodków ze szpitali stosujących antyseptyczne środki dezynfekcyjne zawierające jod w porównaniu z uzyskanymi od noworodków urodzonych w szpitalach ich niestosujących wykazuje istotnie wyższe ich występowanie u tych pierwszych ($p < 0,001$), lecz korelacja nie jest silna (V-Cramer 0,087; Lambda 0,000). Może jednakże mieć wpływ na uzyskanie wyników fałszywie dodatnich i wzrost liczby badań weryfikacyjnych (druga bibuła). Zostało to przedstawione na rycinie 12.



Ryc. 12. Różnica w rozkładzie wyników TSH ≥ 5 mIU/L ($p < 0,001$) między szpitalami stosującymi antyseptyczne środki dezynfekcyjne zawierające jod a tymi, w których nie są one używane

Przeanalizowano ponadto rozkład TSH w grupie badanej z podziałem na płeć. Różnica jest istotna statystycznie przy $p < 0,001$, u płci męskiej odsetek TSH ≥ 5 mIU/L jest wyższy niż u żeńskiej, lecz korelacja jest bardzo słaba (V-Cramer 0,012; Lambda 0,000) (ryc. 13, tab. VIII).



Ryc. 13. Różnica w rozkładzie TSH ≥ 5 mIU/L w podziale na płeć w latach 1991–2000

Stosunek wzywanych do potwierdzonych przypadków hipotyreozy zmieniał się w okresie od 1985 do 2000 roku. W latach 1985–1990 na jedną potwierdzoną w.n.t. wzywano 10 pacjentów, a od 1991 roku liczba ta sukcesywnie malała, by w latach 1999–2000 osiągnąć wartość 1,2.

6. Dyskusja

6.1. Celowość badań przesiewowych noworodków prowadzących do wykrycia wrodzonej niedoczynności tarczycy

Wprowadzenie badań przesiewowych noworodków w kierunku w.n.t. miało na celu wyeliminowanie skutków zaburzeń anatomicznych i biochemicznych gruczołu tarczowego, które nieleczone prowadzą do trwałego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Badania pilotażowe wykonane w ośrodku krakowskim w 1981 roku wskazały na celowość ich rozpoczęcia [150]. Występowanie w.n.t. zależy od regionu i średnio kształtuje się na poziomie 1 : 4000 żywo urodzonych noworodków. U zdrowych dzieci analiza funkcji osi przysadkowo-tarczycowej wykazała, że po początkowym wzroście stężeń TSH oraz w późniejszym okresie T_3 i T_4 ma miejsce ustabilizowanie się najpierw poziomu TSH – co zachodzi w 4. lub 5. dobie życia, a następnie pozostałych hormonów. Na stężenie TSH we krwi noworodka mogą działać różne czynniki, m.in. istotny wpływ ma wcześniactwo oraz niska urodzeniowa masa ciała [40, 66, 67, 141, 146, 166]. Dlatego też analiza uzyskanych w przesiewie wyników została ograniczona do grupy noworodków zdrowych z prawidłową masą ciała, u których krew włośniczkowa została pobrana w 4. lub 5. dobie życia. Występowanie w.n.t. w regionie Polski południowo-wschodniej nie odbiega od podawanej w piśmiennictwie częstości 1 : 4000, a o jakości prowadzonych badań oraz zmianach w środowisku świadczy fakt wezwania w 2000 roku 1,2 dziecka na jedną potwierdzoną w.n.t. w stosunku do okresu 1985–1990, kiedy liczba ta wynosiła 1 do 10. Podobne obserwacje pochodzące z Belgii (łagodny niedobór jodu), gdzie wzywano 7 pacjentów na jeden potwierdzony przypadek w.n.t., przedstawił Delange, zwracając uwagę na niedostateczną suplementację jodową wśród ciężarnych i brak ustaleń co do obligatoryjnego jej stosowania [31, 50, 56, 125, 157, 179, 201, 202].

W latach siedemdziesiątych XX wieku powiększenie tarczycy u noworodków należało do rzadkich rozpoznań klinicznych, natomiast początek lat osiemdziesiątych zaznaczył się wzrostem ich liczby. Było to jedną z przyczyn rozpoczęcia pilotażowych badań noworodków w celu wykrycia w.n.t., które później rozwinęły się w przesiew na terenie ówczesnego województwa krakowskiego. Wyniki tych badań wzmogły prace nad wprowadzeniem masowego przesiewu noworodków w całej Polsce, wspomagając osiągnięcia Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie w badaniach przesiewowych noworodków prowadzonych w środkowej Polsce [151]. Dzięki intensywnym pracom w latach osiemdziesiątych rozszerzono badania na teren Polski południowo-wschodniej i osiągnę-

nięto w tym rejonie blisko 100% efektywność, pomimo braku rozporządzenia o ich obowiązkowym charakterze (badanie jako obowiązkowe wprowadzono w 1994 roku). Zmiany organizacyjne mające na celu maksymalne wyeliminowanie pominięcia dziecka w przesiewie spowodowały, iż po wprowadzeniu obowiązkowego badania przesiewowego noworodków wykonuje się je rzeczywiście u wszystkich urodzonych w Polsce. Stałe szkolenia prowadzone wśród wyższego i średniego personelu medycznego mają na celu uwidocznienie ogromnej odpowiedzialności, jaka spoczywa na tej grupie, i znacznie pomagają w osiągnięciu tak dobrych wyników. Dzięki temu z roku na rok wezwania pacjenta i wprowadzenie leczenia stawało się coraz wcześniejsze, aż osiągnięty został uznany w 1993 roku światowy standard, tzn. 2. tydzień życia dziecka. Jak bowiem wykazały wyniki badań prowadzonych w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i Wielkiej Brytanii, wprowadzenie leczenia T_4 w ówczesnym standardzie, pod koniec pierwszego miesiąca życia nie prowadziło do pełnego wyrównania rozwoju psychomotorycznego dzieci z w.n.t., szczególnie z jej ciężką postacią. Czas rozpoznania i wprowadzenia leczenia ustalono więc na 2. tydzień życia, uznając ten wiek za najlepszy do uzyskania normalizacji rozwoju ośrodkowego układu nerwowego i określili to zalecenia ATA (American Thyroid Association) i ESPE (European Society for Pediatric Endocrinology) w 1993 roku [3, 64, 72, 78, 174]. Standardy dotyczące badania przesiewowego w kierunku w.n.t. są opracowywane i nowelizowane przez Międzynarodowe Towarzystwo ds. Badań Przesiewowych Noworodków [55, 62, 194, 195]. Na tej podstawie opracowano też w ośrodku krakowskim zalecenia dla programu badań przesiewowych w.n.t. w Polsce [136]. W drugiej połowie lat osiemdziesiątych XX wieku, dysponując grupą dzieci wyselekcjonowanych z przesiewu z rozpoznaną trwałą i przemijającą w.n.t., w Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży CM UJ w Krakowie poddano ocenie ich rozwój psychoruchowy. Grupa ta obejmowała dzieci poniżej 1. roku życia, w publikacjach światowych zaś opisywano wówczas jedynie wyniki badań u dzieci starszych [11, 92, 97, 175, 196, 203]. W Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży wykazano, że już w 3. miesiącu życia dziecka można wykryć zaburzenia mowy własnej oraz percepcji i stwierdzono ich utrzymywanie się jeszcze w 12. miesiącu [22, 171]. Podobny typ zaburzeń został opisany przez badaczy włoskich (Calaciura i Salerno), którzy stwierdzili, że wskaźnik inteligencji u siedmiolatków z hipotyreozą leczoną od 1. miesiąca życia jest niższy o 12 punktów w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami [16, 172]. Calaciura i współpracownicy zwracają też uwagę na to, iż niejednokrotnie uzyskany u noworodka wynik poziomu TSH sklasyfikowany jako fałszywie dodatni – hipertyrotropinemia w badaniu weryfikacyjnym – niesie z sobą duże ryzyko wystąpienia subklinicznej postaci w.n.t. we wczesnym dzieciństwie. Ze względu na prawidłowy rozwój dziecka algorytm postępowania z tą grupą noworodków nie powinien odbiegać od stosowanego u niemowląt z w.n.t. [17].

6.2. Badania przesiewowe noworodków a zaburzenia z niedoboru jodu

Badania pilotażowe oraz wprowadzone w 1985 roku masowe badania w celu wykrycia w.n.t. u noworodków w województwie miejskim krakowskim wykazały zwiększoną częstość wyników z podwyższonym poziomem TSH, niekwalifikujących jednakże do jej rozpoznania u dziecka. Wzbudziło to jednak zaniepokojenie ze względu na wpływ, jaki może mieć na rozwój ośrodkowego układu nerwowego. U niektórych pacjentów obserwowano ponadto obniżone stężenie T_4 i/lub wole, co – z początku ostrożnie – zostało zakwalifikowane do grupy schorzeń obserwowanych przez Kletta i współpracowników, a którym nazwę chorób z niedoboru jodu (IDD) w 1984 roku nadał Hetzel [84]. Badania prowadzone w latach 1988–1992 przez Rybakową i współpracowników potwierdziły podejrzenia, iż przyczyną występującej u noworodków dysfunkcji tarczycy bez stwierdzonych wad rozwojowych jest istotnie niedobór jodu. Do schorzeń tych zalicza się hipertyrotropinemię, przemijającą niedoczynność tarczycy i wole [133, 153, 164, 187]. Analiza uzyskanych wyników, dotycząca nie tylko samego przesiewu, lecz również pojawiającego się wola noworodkowego oraz dużej częstości występowania powiększenia tarczycy u dzieci i młodzieży, ujawniła przerwanie z nieznanых przyczyn profilaktyki jodowej w Polsce na przełomie lat 1980/1981.

Opublikowanie uzyskanych podczas prowadzenia badań przesiewowych noworodków wyników dotyczących występowania hipertyrotropinemii (występującej z wolem lub bez wola), wola noworodkowego oraz przejściowej hipotyreozy stawiała ośrodek krakowski na równi z prowadzącymi podobne obserwacje w Europie Zachodniej [133, 160, 161]. I tak Delange i współpracownicy wskazali na występowanie w Europie na przełomie lat osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych XX wieku hipertyrotropinemii i wola u noworodków, a także przejściowej niedoczynności tarczycy spowodowanych niedoborem jodu, których częstość wynosiła średnio 0,14% [34]. W Bułgarii w latach 1993–1996 rozpoznawano przemijającą niedoczynność tarczycy w odsetku 0,04% badanych noworodków, w Grecji zaś stwierdzono ją, jak podaje Mengreli i współpracownicy, u 0,29% badanych, których wyniki przesiewowe uznano z początku za „fałszywie dodatnie” [117, 179]. Również w Hongkongu, gdzie występuje łagodny niedobór jodu, przemijającą niedoczynność tarczycy obserwowano u 23% z grupy noworodków podejrzanych o wystąpienie hipotyreozy [105]. W Polsce południowo-wschodniej odsetek przemijającej niedoczynności tarczycy w stosunku do grupy wyselekcjonowanej wynosił w latach 1985–1990 5,6%, a w 2000 roku – 0,015%.

Pojawienie się chorób rozpoznanych u wzywanych z podwyższonym poziomem TSH we krwi noworodków jako hipertyrotropinemia współwystępująca również często z wolem oraz przemijającą niedoczynność tarczycy, a także wole występujące samoistnie, potwierdziło występowanie w naszym kraju IDD [131, 150, 153, 157, 160]. Obserwowany w kolejnych latach w Polsce południowo-wschodniej spadek częstości IDD związany z wprowadzeniem suplementacji jodowej można porównać z rezultatami, jakie uzyskano w znaczącym spadku odsetka występowania wola na terenach endemicznych Afryki i Azji (średnio z 47 do 10% na przełomie lat siedemdziesiątych i osiemdziesiątych XX wieku) po wprowadzeniu profilaktyki jodowej [86, 89].

Tak więc porównanie wyników oznaczeń, które wykonywano w różnych ośrodkach, wykazywało tylko niewielkie różnice. Weryfikowano je ponadto na bieżąco po-

przez kontrolę jakości w ośrodku w Bonn (Niemcy) i Center of Disease Control (CDC) w Atlancie (USA), która to weryfikacja jest niezbędna w celu wykazania wiarygodności laboratorium [208].

Awaria elektrowni jądrowej w Czarnobylu w 1986 roku stała się ważną przyczyną podjętych w roku 1989 badań epidemiologicznych w populacji dziecięcej, mających na celu nie tylko ocenę jej skutków, lecz także skuteczności bądź szkodliwości profilaktycznej dawki jodu wprowadzonej w celu zablokowania gruczołu przed napromienianiem jodem promieniotwórczym. W badaniach tych nie stwierdzono zależności pomiędzy spożyciem dawki profilaktycznej jodu a częstością występowania wola u badanych dzieci. Również wyniki oznaczeń stężenia hormonów tarczycy nie wykazywały odchyleń od normy, a objawy uboczne były w populacji dziecięcej niewielkie i krótkotrwałe [165]. Jednocześnie w grupie badanej oceniono spożycie jodu i jego wydalanie w moczu, a uzyskane dane porównano z występowaniem klinicznych cech niedoboru jodu. Wnioski z powyższej pracy wskazywały na niskie wydalanie jodu, jedynie u 30% badanych było ono prawidłowe, tzn. powyżej 50 µg/L, u 60% zawierało się w granicach 20–50 µg/L, u 20% zaś nie przekraczało 20 µg/L. Rezultat ten wraz z cechami klinicznymi (blisko 52% powiększenia tarczycy) pozwalał na stwierdzenie niedoboru jodu w badanym regionie i potwierdził brak profilaktyki jodowej. Elementem dodatkowym była również niska, na granicy wykrywalności, zawartość jodu w wodzie pitnej [51, 158, 165, 197].

W rejonach groźnego deficytu jodu jego wydalanie kształtuje się na poziomie poniżej 30 µg/L, w krajach europejskich o prawidłowym dowozie jodu z pożywieniem i łagodnym jego niedoborze osiągnięto średnią wartość bliską 100 µg/L, w Kanadzie zaś wyniosła ona ponad 148 µg/L [30, 87]. Porównując te dane z uzyskanymi podczas badań epidemiologicznych – 60% badanych wykazało wydalanie jodu w moczu niższe od 50 µg/L, autorzy polscy zwrócili uwagę na konieczność poprawy profilaktyki jodowej, a także sposobu żywienia (stwierdzono bardzo niskie spożycie artykułów spożywczych zawierających jod) [51, 158, 165, 186, 187, 197].

6.3. Zasadność prowadzenia profilaktyki jodowej

Stopniowe przywracanie jodowania soli kuchennej, na początku jeszcze niepełne, potem – od roku 1992 – coraz lepiej dystrybuowanej i obejmującej kolejno cały region Polski południowo-wschodniej, zmieniło rozkład wyników poziomu TSH osiąganych w badaniach przesiewowych noworodków. W trakcie wprowadzania profilaktyki jodowej nastąpił też wyraźny spadek wezwań dzieci do weryfikacji wyniku TSH i znacznemu obniżeniu uległo rozpoznawanie w latach 1991–2000 przejściowej niedoczynności tarczycy, wola występującego wraz z hipertyrotropinemią lub bez hipertyrotropinemii czy też samej hipertyrotropinemii [154, 156, 170, 199]. W ostatnich latach nie obserwuje się już wola noworodkowego, które oprócz przemijającej hipotyreozy jest cięższą postacią IDD. Niedobór jodu u noworodka jest skutkiem niedoboru jodu u matki, stąd też konieczność monitorowania stanu jodowego ustroju kobiety w okresie prokreacji [101, 130, 191]. Z badań Kletta i współpracowników prowadzonych w 1996 roku wy-

nika, iż wielkość tarczycy u niemowląt matek suplementowanych preparatami jodowymi jest mniejsza niż w grupie niepodlegającej dodatkowemu dowozowi jodu. Pomimo rekomendacji WHO wskazujących na potrzebę spożycia 240 $\mu\text{g/d}$ jodu przez kobiety ciężarne i karmiące, tylko 20% badanych w Niemczech przyjmuje regularnie preparaty jodowe [101]. W naszym kraju rekomenduje się dowóz jodu dla kobiet ciężarnych i karmiących piersią od 180 do 200 $\mu\text{g/d}$ i blisko 70% deklaruje używanie preparatów zawierających jod przynajmniej w okresie ciąży [124]. Takie spożycie jodu i jego dodatek w postaci soli jodowanej wpłynął niewątpliwie na brak wola u noworodków, będącego cięższą postacią IDD, w latach 1998–2000 i spadek częstości przemijającej niedoczynności tarczycy z blisko 1 : 4000, takiej jak wrodzona, do 1 : 40 000.

Również częstość wola u dzieci i młodzieży w rejonie Polski południowo-wschodniej uległa zmianie już po częściowym wprowadzeniu profilaktyki jodowej z blisko 52% do 38% [164, 167]. Jak podaje Szybiński i współpracownicy, w okresie od 1994 do 1999 roku częstość występowania wola w powyższej grupie w Polsce uległa znaczącemu obniżeniu ze średniej wartości 38,4% do 7,0%. Również wydalenie jodu z moczem wzrosło ze średnio 60,4 $\mu\text{g/L}$ do 96,2 $\mu\text{g/L}$. Obserwacje te wskazały na efektywność stosowania obowiązkowego jodowania soli, a także wystarczający dodatek jodku potasu w ilości $30 \pm 10 \text{ mgKI/kg}$ soli [184].

W latach siedemdziesiątych XX wieku rozpoczęto badania w rejonach świata, które były dotknięte bardzo wysokim odsetkiem chorób tarczycy. Były to tereny wschodniej i centralnej części Afryki, gdzie ludność narażona jest nie tylko na niedobór jodu w środowisku, lecz również na wpływ związków wolotwórczych zaburzających syntezę hormonów tarczycy. Wole występowało tam w 76,8%, a odsetek endemicznego kretynizmu z objawami w.n.t. pojawiał się w 4,3%, w niektórych wioskach zaś wzrastał do 10–12% [24, 82, 88, 89]. Badania pilotażowe polegające na określeniu poziomu TSH we krwi pępowinowej wykazały, iż u 1/10 noworodków wartość ta przekracza 100 mIU/L przy T_4 poniżej 3 $\mu\text{g/dL}$, przy normie w granicach 7,4–13,0 $\mu\text{g/dL}$ [39, 47]. Wyniki te doprowadziły do wprowadzenia najpierw doraźnej, a następnie w latach dziewięćdziesiątych stałej profilaktyki jodowej (spadek częstości wola do średnio 23%) w postaci soli jodowanej. Jak podają raporty ICCIDD z 2001 roku, blisko 90% populacji w tych regionach spożywa sól jodowaną [137, 138].

Według Delange'a już niewielkie zaburzenia czynności tarczycy występujące od urodzenia, pojawiające się nawet przejściowo, upośledzają rozwój mózgu w jego krytycznym okresie, a w przypadku ciężkiego niedoboru jodu dochodzi do tzw. kretynizmu tarczycowego [24, 35]. Na terenach o niższym stopniu zagrożenia niedoborem jodu, jak np. w Europie, zaburzenia wykrywa się nawet w przejściowym wzroście poziomu TSH we krwi, co można stwierdzić podczas prowadzenia masowych badań przesiewowych noworodków. Punkt odcięcia w badaniu przesiewowym, decydujący o wezwaniu pacjenta do kontroli, przyjęty był na początku lat osiemdziesiątych XX wieku w krajach Europy Zachodniej jako wartość od 20 do 30 mIU/L w kropli krwi na bibule (40–60 mIU/L w surowicy). Wezwani pacjenci stanowili 0,16% badanych, przejściową niedoczynność tarczycy obserwowano u 4% z tej grupy, przejściową hipertyroplinemię zaś u 4,3% (podwyższony poziom TSH obserwowany przez okres od paru dni do paru miesięcy) [36, 37, 174].

Przejściowy wzrost poziomu TSH na terenie niedoboru jodu obserwowano nie tylko w naszym regionie, lecz również w takich krajach, jak Włochy i Grecja, prowadzących

badania przesiewowe noworodków w celu wykrycia w.n.t. [21, 108, 117]. Wyniki badań publikowane przez Constantego i współpracowników wykazały różnice regionalne w obrębie Calabrii, gdzie profilaktyka jodowa nie była systematyczna. Wole pojawiało się z częstością od 14,7% na terenach nadmorskich do 43,5% w głębi regionu, wydalanie jodu w moczu zaś kolejno średnio 90 $\mu\text{g/L}$ i 44 $\mu\text{g/L}$, z czym korelowały wyniki badań przesiewowych noworodków z grupą wzywanych na poziomie 0,1% [21]. Taki rezultat osiągnięto w naszym ośrodku w 1996 roku przy niepełnej i nieobowiązkowej suplementacji jodowej. W latach 1999–2000 wartość ta osiągnęła 0,04%. Podobne do włoskich są też obserwacje greckie, w których stwierdzono regionalne wahania odsetka wzywanych noworodków od 0,18% w regionie nadmorskim do blisko 3% na obszarach górskich. Tu również wysoki odsetek wyodrębnionych w przesiewie noworodków koreluje z występowaniem wola u dzieci i młodzieży niekiedy na poziomie 50%. Jak podają Mengreli i współpracownicy, wprowadzenie soli jodowanej i lepsza informacja na temat jej używania zmniejszyły częstość wola i poprawiły wydalanie jodu z moczem w rejonie Aten z 95 $\mu\text{g/g}$ kreatyniny w 1980 roku do 208 $\mu\text{g/g}$ kreatyniny w 1991 roku (wartość poniżej 150 $\mu\text{g/g}$ kreatyniny mówi o łagodnym niedoborze jodu) [117].

Podstawą dotychczasowych metod rozpoznawania i monitorowania niedoboru jodu w środowisku jest określenie wielkości wola metodą palpacyjną i/lub ultrasonograficzną oraz ocena wydalania jodu w moczu u dzieci szkolnych. Przy stosowaniu tych metod pojedynczo wyniki są niejednoznaczne. Stąd też powstała konieczność znalezienia dodatkowego parametru, jakim stał się poziom TSH we krwi noworodków, uzyskany w badaniu przesiewowym, pozwalającego na łatwiejsze i bardziej precyzyjne określenie stopnia niedoboru jodu.

6.4. Światowy program eliminacji chorób z niedoboru jodu oraz jego monitorowanie

Podczas spotkania WHO 17 grudnia 1993 roku, które dotyczyło zagrożenia IDD, zajęto stanowisko odnośnie do monitorowania tego zjawiska w różnych środowiskach. Opracowując wskaźniki, wskazano na odsetek ludności spożywającej sól jodowaną, określenie wielkości tarczycy mierzonej ultrasonograficznie (odsetek powyżej 97 centyla) w grupie dzieci szkolnych (w wieku 6–11 lat), pomiar wydalania jodu w moczu u dorosłych i dzieci szkolnych oraz poziom TSH mierzonego w kropki krwi na bibule podczas badania przesiewowego noworodków. Opierając się na tym wstępnym dokumencie, WHO wraz z UNICEF i ICCIDD opracowała szczegółowy program kryteriów monitorowania niedoboru jodu w środowisku. Ustalono, że jeżeli w regionie niedoboru jodu prawidłowo suplementowanym sól jodowana spożywana jest w ilości powyżej 90%, to u mniej niż 50% populacji obserwuje się wydalanie jodu z moczem na poziomie 100 $\mu\text{g/L}$, a poniżej 50 $\mu\text{g/L}$ u 20%. Powiększenie gruczołu tarczowego w grupie dzieci w wieku 6–12 lat stwierdza się u mniej niż 5%, występowanie zaś poziomu TSH ≥ 5 mIU/L u noworodków w grupie poniżej 3% urodzonych (tab. XIV) [209].

Tabela XIV

Wskaźniki monitorowania niedoboru jodu oraz eliminacji chorób z nim związanych

Wskaźnik	Cel do osiągnięcia (%)
1. Spożycie soli jodowanej	> 90%
2. Wydalanie jodu z moczem	
– Poniżej 100 µg/L	< 50%
– Poniżej 50 µg/L	< 20%
3. Powiększony gruczoł tarczowy Dzieci szkolne w wieku 6–12 lat (badanie palpacyjne lub ultrasonograficzne)	< 5%
4. Poziom TSH u noworodków w badaniu przesiewowym ≥ 5 mIU/L	< 3%

[za 209 poz. piśmiennictwa]

Eliminacja IDD stała się niezwykle istotna ze względu na to, że stanowią one znaczący problem zdrowotny, co zostało m.in. przedstawione przez Gutekunst i Scribę. Pokazując stan profilaktyki jodowej w Europie pod koniec lat osiemdziesiątych XX wieku, podzielili ją na obszary braku i występowania wola endemicznego z określeniem obowiązkowej i nieobowiązkowej profilaktyki jodowej. W takich krajach, jak Norwegia, Szwecja i Finlandia, stwierdzono efektywność programów profilaktycznych. W Bułgarii, ówczesnej Czechosłowacji, Holandii i Szwajcarii badania epidemiologiczne wykazały występowanie wola u dorosłych i jego rzadkość wśród dzieci, na co niewątpliwie wpłynęło obowiązkowe wprowadzenie profilaktyki jodowej (w Bułgarii redukcja wola z 55% do 12%, w Szwajcarii zaś wole obserwowano z częstością 1%). Belgia i Dania znalazły się w grupie o niedostatecznej profilaktyce jodowej – niskie regionalnie wydalanie jodu (średnio około 50 µg/g kreatyniny) z adnotacją o jej nieobowiązkowym charakterze bądź też braku (Dania). Omawiając Austrię, Węgry, Polskę oraz ówczesną Jugosławię, autorzy wskazali na występowanie wola wśród dzieci i młodzieży pomimo stosowania suplementacji jodowej i zwrócili uwagę na niedostateczny dodatek jodu do soli – stwierdzono, że wartość ta sięga zaledwie 12 mgKI/kg soli, a powinna wynosić przynajmniej 20 mgKI/kg soli. Mając świadomość tego, że nawet niewielki niedobór jodu, zaburzając syntezę hormonów tarczycy, wywiera znaczący wpływ na rozwój psychofizyczny człowieka, należy koniecznie stale monitorować odpowiedni dowóz jodu do ustroju [38, 53, 54, 74, 75, 137, 210]. Jest to tym bardziej istotne, iż pojawiają się doniesienia o obserwowanych w rejonach suplementacji jodowej zaburzeniach czynności tarczycy będących wynikiem nadmiernego spożycia tego pierwiastka [14].

W latach 1981–1990 w rejonie Polski południowo-wschodniej zwrócono uwagę na pojawiające się wole u noworodków, przy jednoczesnym wzroście poziomu TSH w kropli krwi na bibule. Punkt odcięcia kwalifikujący do wezwania dziecka nie odbiegał od stosowanego w innych krajach i wynosił 20 mIU/L w pełnej krwi (40 mIU/L w surowicy). W okresie tym badania przesiewowe noworodków w tym rejonie przeszły z fazy pilotażu do badań masowych i obserwacje wskazały na częstość przemijającej niedoczynności tarczycy na poziomie jej postaci trwałej, częstość zaś hipertyrotropinemii w liczbie 1 przypadek na 368 urodzonych (występująca z wolem 1 : 568), co wzbudziło ogromne zaniepokojenie [157, 159, 196]. Dodatkowe badania wykazały poziom jodurii poniżej 50 µg/g kreatyniny, co było charakterystyczne dla średniego stopnia niedoboru

jodu, a przyczyną tej sytuacji było zaprzestanie, z przyczyn nieznanych, profilaktyki jodowej (poprzez jodowanie soli kuchennej) w Polsce około roku 1981 [133].

Stopniowo wprowadzane jodowanie soli (z początku dodawanie 20 ± 10 mgKI/kg soli, a od 1997 roku 30 ± 10 mgKI/kg soli), rozpoczęte pod koniec lat osiemdziesiątych XX wieku i poprawa jej dystrybucji w następnych latach oraz w rezultacie obowiązkowe jej stosowanie, zaowocowały zmniejszeniem występowania IDD u noworodków z 0,5% w latach 1985–1990 do 0,014% w 2000 roku [150]. Dodać należy, że wprowadzenie w latach dziewięćdziesiątych nieobowiązkowego modelu profilaktyki jodowej doprowadziło do widocznych skutków w 1995 roku, kiedy odsetek IDD wyniósł 0,13% w porównaniu z latami 1985–1990, kiedy kształtował się na poziomie 0,5%.

Dokumenty UNICEF, WHO i ICCIDD wskazały, że poziom TSH w kropli krwi na bibule jest dobrym markerem niedoboru jodu w środowisku. Jod jest niezbędny do syntezy hormonów tarczycy i gdy jego poziom w środowisku jest niski, wówczas stymulowany jest wyrzut TSH z przysadki mózgowej. Poziom TSH w surowicy lub we krwi pełnej odzwierciedla więc działanie hormonów tarczycy. Czynniki ten uznany został za ważny diagnostycznie test do wykrycia w.n.t. u noworodków. Opracowanie WHO/UNICEF/ICCIDD z 1994 roku, dotyczące monitorowania niedoboru jodu w środowisku, zwraca szczególną uwagę na czułość metod laboratoryjnych pozwalającą na wykrycie poziomów TSH w kropli krwi na bibule tak niskich, jak 1–2 mIU/L, dzięki temu bowiem można określić średni bądź niewielki niedobór jodu. Zwrócono też uwagę na specyficzność tego czynnika, która opiera się na niewielkiej liczbie wyników fałszywie ujemnych w przypadku określania IDD. Przypadki łagodnych postaci IDD z niewielkim podwyższeniem poziomu TSH są w chwili obecnej możliwe do wykrycia dzięki stosowaniu czułych metod oznaczania TSH w kropli krwi na bibule. Analiza rozkładu wartości TSH u noworodków pozwala więc na określenie, czy i jakiego stopnia niedobór jodu występuje w danym regionie. Interpretacja opiera się na uznaniu wartości granicznej, tzw. punktu odcięcia przyjętego do celów przesiewowych w.n.t. W przesiewie hipotyreozy punkt ten określono na 20–25 mIU/L TSH w kropli krwi na bibule, co odpowiada średnio 40–50 mIU/L TSH w surowicy. Dla potrzeb epidemiologicznych, dotyczących niedoboru jodu w środowisku, przyjęto wartość graniczną TSH równą 5 mIU/L w pełnej krwi, tzn. ok. 10 mIU/L w surowicy. Wartość ta mieści się w każdym programie masowych badań przesiewowych w celu wykrycia w.n.t. W zależności od kraju, stosowanych metod laboratoryjnych oraz częstości wystąpienia schorzenia punkt odcięcia waha się od 10 do 25 mIU/L, tj. zawsze powyżej wartości granicznej TSH równej 5 mIU/L [27, 29, 30, 209, 210]. W Polsce poziom ten to 15 mIU/L TSH w kropli krwi na bibule.

Dokument WHO/UNICEF/ICCIDD z 1994 roku podaje, że jeżeli u mniej niż 3% badanej przesiewem populacji noworodków poziom TSH w pełnej krwi jest większy niż 5 mIU/L, wówczas przyjmuje się, że zawartość jodu w pożywieniu na danym terenie jest dostateczna. Jeśli odsetek ten mieści się w granicach 3,0–19,9%, niedobór jodu w środowisku określa się jako łagodny (*mild*), 20,0–39,9% – średni (*moderate*), powyżej 40% zaś – ciężki (*severe*) (tab. III) [209].

Kolejne opracowanie WHO/ICCIDD/UNICEF z 2001 roku raz jeszcze podkreśla fakt, iż poziom TSH u noworodków jest wysoce wartościowym kryterium do określenia niedoboru jodu w środowisku. Tarczycza noworodka zawiera, w porównaniu z człowiekiem dorosłym, dużo mniej jodu, dzięki czemu jego metabolizm w gruczole

jest o wiele wyższy. Przy środowiskowym niedoborze jodu wzrasta on dodatkowo, co wymaga zwiększonej stymulacji tarczycy przez TSH. Skutkiem tego jest podwyższony poziom TSH w ciągu pierwszych tygodni życia dziecka i zjawisko to jest określane jako przemijająca hipertyrotropinemia. Ocenia się więc, iż określenie odsetka noworodków z podwyższonym poziomem TSH (≥ 5 mIU/L), możliwe w krajach rozwiniętych, prowadzących masowe badanie przesiewowe w.n.t., jest cennym wskaźnikiem istnienia i stopnia niedoboru jodu w danej populacji [29, 31, 210].

Nową możliwością monitorowania funkcji tarczycy po wprowadzeniu profilaktyki jodowej staje się też oznaczenie poziomu tyreoglobuliny w kropli krwi na bibule. Metoda ta została opublikowana w 2003 roku, a uzyskane wyniki wskazują na dużą czułość tego wskaźnika na prawidłową suplementację jodem [213, 214].

6.5. Rozkład wartości hormonu tyreotropowego w kropli krwi u noworodków i jego znaczenie w monitorowaniu niedoboru jodu w środowisku

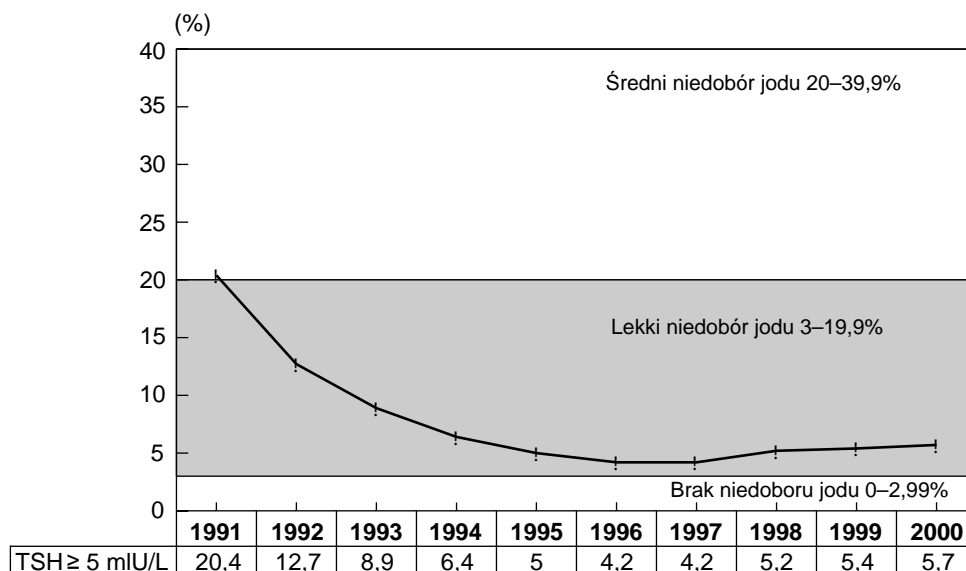
W latach osiemdziesiątych XX wieku, kiedy rozpoczynano badanie przesiewowe noworodków w regionie Polski południowo-wschodniej, nie dysponowano jeszcze programem umożliwiającym analizę rozkładu wartości TSH. Prace nad wykorzystaniem tego czynnika rozpoczęto pod koniec lat osiemdziesiątych, co uwieńczyła wspólna rezolucja Międzynarodowego Towarzystwa ds. Kontroli Chorób z Niedoboru Jodu, WHO i UNICEF z 1994 roku [209]. Niemniej opisanie w 1983 roku przez Hetzela chorób będących skutkiem niedoboru jodu oraz nazwanie ich w ten właśnie sposób pozwoliło zweryfikować wyniki prowadzonych masowych badań przesiewowych noworodków w regionie Polski południowo-wschodniej w latach 1985–1990 [153, 167, 168]. Częstość IDD, a więc hipertyrotropinemii (0,27%), hipertyrotropinemii występującej wraz z wolem u noworodka (0,18%), wola u noworodków bez wzrostu poziomu TSH (0,01%) oraz przejściowej niedoczynności tarczycy, obserwowanej tak często jak wrodzona (0,025%), była wręcz alarmująca. To właśnie przesiew pozwolił na wykrycie zaprzestania suplementacji jodowej (brak soli jodowanej na rynku) na początku lat osiemdziesiątych XX wieku. Potwierdzono to występującym u dzieci szkolnych wolem, które w latach 1989–1991 pojawiało się u ponad 50% badanych [158]. Również ocena ilości produktów zawierających w swym składzie jod w przeciętnej diecie dzieci wskazała na ich niskie spożycie – dobową ilość jodu w całodziennym pożywieniu wyniosła około 50 μg . Zwrócono też uwagę na wysoką częstość spożycia produktów zawierających w swym składzie związki wolotwórcze, które mogą zakłócać tak syntezę, jak i wydzielanie hormonów tarczycy, szczególnie na terenach niedoboru jodu [68, 87, 152, 197]. Koniec lat osiemdziesiątych i początek dziewięćdziesiątych to wzmożone prace Polskiej Komisji ds. Kontroli Zaburzeń z Niedoboru Jodu nad ponownym wdrożeniem rozpoczętej w 1935 roku, a przerwanej jedynie na okres drugiej wojny światowej oraz niespodziewanie w 1980 roku, profilaktyki jodowej. W 1986 roku niektóre kopalnie soli wróciły do jodowania soli, ale używanie jej nie było obowiązkowe, a dystrybucja niedostateczna. Sytuacja uległa znacznej poprawie na początku lat dziewięćdziesiątych, kiedy to Polska w 1990 roku podpisała w czasie Światowego Zgromadzenia Zdrowia

w Nowym Jorku rezolucję o podjęciu działań zmierzających do rozwiązania problemu niedoboru jodu do 2000 roku [212]. Prowadzone w latach 1989–1991 i 1992–1993 badania epidemiologiczne potwierdziły, że w większości naszego kraju, zgodnie z kryteriami ICCIDD, występuje umiarkowany niedobór jodu [32, 46, 158, 186, 187]. 24 lipca 1996 Minister Zdrowia i Opieki Społecznej podpisał zarządzenie o jodowaniu soli kuchennej w sprzedaży detalicznej na poziomie 30 ± 10 mg KI/kg soli i usunięciu ze sprzedaży soli niejodowanej, które to zarządzenie weszło w życie 24 stycznia 1997 roku (Aneks). Rozważany jest też projekt jodowania niektórych produktów żywnościowych, tak jak obecnie jest to przeprowadzane na terenie niektórych innych krajów dotkniętych niedoborem jodu [15, 44, 211]. Jodowanie soli w Grecji jest wyższe i wynosi 40 mg KI/kg soli, ale niższy koszt produktu niezawierającego jodu oraz nieobowiązkowa dystrybucja wpłynęły na stały problem występowania wola endemicznego [117]. Podobne obserwacje pochodzą również z Niemiec (15–25 mg KI/kg soli) [74, 174]. Rezultaty profilaktyki jodowej powinny podlegać stałej analizie, tym bardziej iż zbyt wysoka suplementacja może wywołać skutki uboczne w postaci wystąpienia wzrostu stężenia jodu w gruczole tarczowym czy też wzrostu zapadalności na wole z nadczynności tarczycy [25]. Profilaktyka jodowa w Polsce odniosła sukces, dokonawszy bowiem podsumowania badań epidemiologicznych wskaźników niedoboru jodu w grupie dzieci szkolnych, Szybiński i współpracownicy oraz Lewiński i współpracownicy wskazują na znamienne zmniejszenie częstości występowania wola i wzrost poziomu wydalania jodu w moczu [112, 184].

Wzorując się na przesłankach zawartych we wspólnych ustaleniach WHO, UNICEF i ICCIDD, przeprowadzono analizę rozkładu wartości TSH u noworodków w rejonie Polski południowo-wschodniej, począwszy od 1991 roku, i stwierdzono wówczas 20,1% wyników TSH powyżej 5 mIU/L, co informowało o umiarkowanym niedoborze jodu w środowisku. Korelowała z tym również częstość obserwowanych u noworodków innych IDD, z których na szczególną uwagę zasługiwała przejściowa niedoczynność tarczycy występująca z częstością 0,03%, a więc zbliżoną do w.n.t. W kolejnych latach stwierdzono znaczny spadek odsetka wyników TSH przekraczających wyznaczoną przez WHO granicę 5 mIU/L, co uwiocznio się bardzo wyraźnie w 1992 roku, kiedy wartość ta wyniosła 12,6%. Na uwagę zasługuje fakt, iż w tym okresie dystrybucja soli jodowanej uległa znacznej poprawie, a kampania na rzecz jej używania zaczęła odnosić sukcesy. Uzyskane wyniki potwierdziły ponadto, jak niezwykle czułym instrumentem jest noworodek, szybko reagujący na nieznacznie nawet zwiększony dowóz jodu z zewnątrz (poprawa już po pierwszym, niedostatecznym jodowaniu soli spożywczej), zwłaszcza gdy wprowadzono dodatek jodu u ciężarnych w postaci jodku potasu (pełne wyrównanie przemiany jodowej u noworodka) [71, 135, 154].

Po wprowadzeniu do obrotu na rynku jedynie soli jodowanej zawierającej 30 ± 10 mg KI/kg jodku potasu na kilogram soli odsetek wartości TSH we krwi noworodków ≥ 5 mIU/L spadł do wartości 4,2% (w latach 1996 i 1997), w następnych latach wzrósł nieznacznie, wynosząc 5,7% w 2000 roku, pozostając jednakże blisko dolnej granicy lekkiego niedoboru jodu. W latach 1991–2000 obserwowano też znaczny spadek występowania innych IDD. Od 1998 roku nie stwierdzono już wola u noworodków wraz z hipertyrotropinemią, hipertyrotropinemia bez wola pojawiła się w 2000 roku w jednym na blisko 8000 badanych przypadków (dla porównania w roku 1991 1 : 378), a przejściową niedoczynność tarczycy diagnozowano w jednym przypadku rocznie

w stosunku do wszystkich objętych badaniem przesiewowym noworodków, a więc była ona wyjątkowa. Analiza rozkładu poziomów TSH u noworodków potwierdziła nie tylko zmniejszenie występowania IDD u noworodków, lecz również prawidłową suplementację jodową. Dalszej obserwacji wymaga jednakże obszar dołączony w 1999 roku, tam bowiem odsetek wyników TSH we krwi pełnej u noworodków wyniósł średnio 8,3% i był znamienne wyższy od stwierdzonego w omawianym rejonie. W regionie Polski południowo-wschodniej przejście ze średniego stopnia niedoboru jodu do dolnej granicy niedoboru łagodnego przedstawiono graficznie za pomocą odsetka poziomów TSH u noworodków ($\text{TSH} \geq 5 \text{ mIU/L}$) na rycinie 14.



Ryc. 14. Stopień niedoboru jodu w Polsce południowo-wschodniej w latach 1991–2000 na podstawie odsetka wartości $\text{TSH} \geq 5 \text{ mIU/L}$ u noworodków

Porównanie rozkładu wartości TSH w latach 1991 i 2000 wskazało na ich istotną różnicę. Istotną różnicę o bardzo słabej zależności zanotowano w rozkładach przeprowadzonych według płci noworodka. Brakuje jednakże podobnych analiz w literaturze i wynik ten wymaga osobnego wnikliwego rozpatrzenia.

Prace dotyczące rozkładu poziomów TSH u noworodków, wykonywane w innych krajach europejskich na terenach objętych niedoborem jodu i przedstawiane przez innych autorów, również wskazują na prawidłowość wybranego przez WHO, UNICEF i ICCIDD czynnika monitorującego stan tarczycy w takich regionach [27, 29, 102, 119, 120]. Przykładem może być taka analiza przeprowadzona w Bułgarii w 1997 roku w celu określenia skutków długoletniej profilaktyki jodowej (Stoeva), w której stwierdzono regionalne zmiany odsetka podwyższonych wyników noworodkowego TSH związane z różnego stopnia niedoborem jodu. Wyniki swoich badań Stoeva i współpracownicy porównali z osiągniętym w Berlinie odsetkiem 3,6% wyników $\text{TSH} \geq 5 \text{ mIU/L}$ i wykazali, że jedynie w jednym z okręgów (Russe) jest on bliski i wynosi 3,4%. W rejonach

niebędących endemicznymi stwierdzono 5,3% wyników $TSH \geq 5$ mIU/L, w endemicznych zaś 7,5% [180]. Osiągnięty odsetek $TSH \geq 5$ mIU/L, wynoszący około 6%, jest porównywalny z rezultatem stwierdzonym w Polsce południowo-wschodniej (5,7%) w 2000 roku po czteroletniej obowiązkowej profilaktyce jodowej. Podobną analizę przeprowadzono w niektórych rejonach Włoch o stopniu niedoboru jodu od łagodnego do średniego. W tym rejonie autorzy stwierdzili 14,4% wyników $TSH \geq 5$ mIU/L, co potwierdza wraz z występowaniem wola (14,7–43,5%) w tym rejonie łagodny niedobór jodu z tendencją do przechodzenia w średni w głębi kraju [117]. Równie interesujące obserwacje przedstawiono w pracy Rajatanaviana i współpracowników z Tajlandii. Badano tam poziom TSH u noworodków w prowincjach północnych, będących terenami endemicznymi i porównywano z Bangkokiem służącym jako teren kontrolny. Osiągnięto 30% wyników $TSH \geq 5$ mIU/L w Bangkoku (średni niedobór jodu) i stwierdzono istotną różnicę w porównaniu z terenem uważanym za endemiczny, gdzie rezultat ten wyniósł średnio blisko 55% (niedobór jodu ciężkiego stopnia). Autorzy podkreślają, iż program profilaktyki jodowej obejmuje w ich kraju jedynie grupę dzieci i ma postać jodowanej wody i soli, które otrzymują w szkole. Sól jodowana nie jest wszędzie osiągalna, a zaopatrzenie w nią sklepów jest niedostateczne. W swej pracy autorzy potwierdzają, iż poziom TSH w badaniu przesiewowym obniża się w rejonie stosowania soli jodowanej [132]. Kung i współpracownicy opisali hipertyrotropinemię spowodowaną niedostatecznym dowozem jodu u matek noworodków w Hongkongu, a w rozkładzie TSH stwierdzono blisko 15% wyników równych lub wyższych od 5 mIU/L [105]. Wstępne badania dotyczące zmian rozkładu TSH u noworodków w całej Polsce w latach 1994–1997 przedstawili też Ołtarzewski i współpracownicy, również wskazując na spadek odsetka wyników TSH powyżej 5 mIU/L w kraju z 14,62% w 1994 roku do 7,01% w 1997 w okresie przejściowym z nieobowiązkowego do stałego występowania soli jodowanej na rynku [124].

Analiza stężenia TSH określanego u noworodków podczas masowego przesiewu w celu wykrycia w.n.t. weszła również jako jedna ze składowych rozpoznawania niedoboru jodu w rekomendacjach Narodowego Programu Eliminacji Niedoboru Jodu w Polsce. Jako inne wskaźniki podano tam określenie częstości występowania wola i stężenie jodu w moczu u dzieci szkolnych, dorosłych i kobiet w ciąży. W programie powyższym uwzględniono stworzenie rejestru nadczynności tarczycy indukowanej jodem i raka tarczycy [185]. Należy podkreślić fakt, iż pozostałe wskaźniki niedoboru jodu, wyszczególnione w tabeli XIV w porównaniu z przeprowadzeniem analizy rozkładu TSH u noworodków, wymagają znacznego zaangażowania sił i środków finansowych.

Ekspozycja na środki dezynfekcyjne zawierające jod w okresie perinatalnym może wpłynąć na wystąpienie przejściowej hipertyrotropinemii u noworodków, która powinna być kontrolowana w 1. miesiącu życia. Opierając się na doniesieniach Ołtarzewskiego, Lindnera i innych autorów, środki te mogą mieć wpływ na podwyższenie poziomu TSH we krwi noworodka w pierwszych dniach życia. Obserwowano podwyższone poziomy TSH , utrzymujące się do 14. dnia życia u 25% noworodków urodzonych przedwcześnie. Dlatego też należy dążyć do eliminacji środków dezynfekcyjnych i leków zawierających jod, które mogą mieć wpływ na podwyższony poziom TSH we krwi noworodków w okresie wykonywania badań przesiewowych [9, 21, 109, 113, 121, 124, 190, 209, 210]. W badaniach własnych stwierdzono, iż oddziaływanie preparatów dezynfekcyjnych zawierających jod było znikome, tym bardziej iż analizowaną grupę zawężono do dzie-

ci zdrowych, urodzonych o czasie i z prawidłową urodzeniową masą ciała. Dowodzi tego obniżenie się odsetka IDD w przedstawionym materiale z 0,5% w latach 1985–1990 do 0,014% w 2000 roku przy spadku odsetka wyników $TSH \geq 5$ mIU/L z 20% w 1991 roku do 5,7 w 2000 roku. Podobne obserwacje dotyczące spadku wyników $TSH \geq 5$ mIU/L w Polsce przedstawiono w pracy Ołtarzewskiego i współpracowników (14,6% w 1994 roku do 7% w 1997 roku) [124]. Można więc wnioskować, że czynnik ten nie miał znaczenia dla końcowych wyników w badaniach własnych.

7. WNIOSKI

1. Poziom hormonu tyreotropowego (TSH) oznaczony w kropli krwi noworodków w badaniu przesiewowym, prowadzonym w celu wykrycia wrodzonej niedoczynności tarczycy, jest czułym wskaźnikiem określającym stan czynności gruczołu tarczowego.
2. Analiza rozkładu TSH w grupie zdrowych, donoszonych noworodków jest jednym z podstawowych wskaźników określających stopień ciężkości niedoboru jodu jako problemu zdrowotnego i wymaga stałego opracowywania uzyskiwanych wyników.
3. Systematyczna analiza rozkładu poziomu TSH u noworodków w populacji Polski południowo-wschodniej wskazuje na konieczność prowadzenia kontroli profilaktyki jodowej w całym kraju.
4. Stopniowe wprowadzanie jodowania soli kuchennej znamienne poprawiło kliniczne i biochemiczne wskaźniki niedoboru jodu w populacji noworodków.
5. Oceniając wyniki TSH w kropli krwi noworodków, należy u urodzonych zwłaszcza przez cesarskie cięcie oraz w szpitalach stosujących antyseptyczne środki dezynfekcyjne, zawierające w swym składzie jod, wykluczyć, mimo słabej korelacji, podwyższone wartości TSH.

8. STRESZCZENIE

Od wczesnych lat sześćdziesiątych XX wieku datuje się rozwój metod diagnostycznych pozwalających na wykrycie chorób wrodzonych, niemanifestujących wczesnych objawów klinicznych. Szczególną uwagę zwrócono na te schorzenia, których skutkiem jest niedorozwój ośrodkowego układu nerwowego i opóźnienie rozwoju fizycznego. Przełomem w tej dziedzinie było opracowanie przez Guthrie'ego i Sussi w 1962 roku mikrobiologicznego testu półilościowego służącego do oznaczania poziomu fenyloalaniny w kropli krwi na bibule. Przydatność tego testu wyzwoliła energię skierowaną na poszukiwanie metod wczesnej diagnostyki innych chorób i takim schorzeniem okazała się wrodzona niedoczynność tarczycy. Hormony tarczycy są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka. Ich rola uwidacznia się szczególnie w okresie jego wzrastania i rozwoju. Regulują one bowiem syntezę białek, wywierają wpływ na przemianę tłuszczową, wpływają na kurczliwość i pobudliwość mięśni obwodowych, a także na czynność mięśnia sercowego. Najważniejszą funkcją tarczycy płodowej jest stymulacja wzrostu i dojrzewania ośrodkowego układu nerwowego. W okresie najwcześniejszym i najważniejszym dla rozwoju mózgu, tzn. od 8. do 16. tygodnia życia płodowego, rozwój mózgu (podziały neuroblastów) przebiega prawdopodobnie pod wpływem hormonów tarczycowych matki. Prawidłowa funkcja osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej matki zależy również od dostarczenia odpowiedniej ilości jodu, co decyduje o prawidłowym rozwoju intelektualnym dziecka. Hormony tarczycy spełniają również bardzo ważną rolę w okresie okołoporodowym, a więc w momencie przystosowania organizmu płodu do życia pozałożowego. Głównym czynnikiem termoregulacji jest hormon tyreotropowy (TSH), który wzrasta w pierwszych kilkunastu minutach po urodzeniu, osiągając w 30. minucie stężenie najwyższe wynoszące 160 mIU/L (dziesięciokrotnie wyższe aniżeli we krwi pępowinowej). Następnie stężenie to gwałtownie się obniża, by w 3. dobie osiągnąć poziom spotykany we krwi pępowinowej. Po upływie tygodnia życia dziecka wykształca się pełne sprzężenie zwrotne osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej, a wkrótce potem następuje wyrzut TSH we własnym rytmie dobowym. Powyższe cechy biochemiczne czynności tarczycy noworodka zostały wykorzystane do wczesnej diagnostyki wrodzonej niedoczynności tarczycy, której występowanie jest związane z wadą anatomiczną lub biochemiczną tego gruczołu, ale może też nań wpływać istniejący w środowisku znaczny niedobór jodu. Dla ustroju człowieka jod jest pierwiastkiem egzogennym, a więc można go dostarczać jedynie w pokarmach lub farmaceutykach oraz z powietrzem. Niewielka ilość jest uwalniana wewnątrzustrojowo. Dzielne zapotrzebowanie waha się od 100 do 200 µg.

Zaburzenia wskutek niedoboru jodu są znaczącym problemem zdrowia publicznego w 118 krajach, a w 1990 roku narażone na nie było blisko 30% populacji naszego globu. Wiele raportów dotyczących prowadzenia badań przesiewowych noworodków w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy w różnych regionach świata stwierdza, że poziom TSH badany u noworodków jest jednym z najlepszych i najbardziej czułych wskaźników informujących o prawidłowej suplementacji jodowej. W 1994 roku wskaźnik ten został włączony przez WHO, UNICEF oraz ICCIDD (International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders – Międzynarodowa Komisja ds. Kontroli Chorób z Niedoboru Jodu) jako jeden z podstawowych wskaźników – oprócz wielkości i objętości tarczycy, stężenia jodu w moczu oraz stężenia tyreoglobuliny w surowicy – informujących o występowaniu chorób z niedoboru jodu oraz o poziomie jego deficytu w środowisku. Przyjęto, że w przypadku gdy mniej niż 3% wyników TSH neonatalnego osiąga wartość powyżej 5 mU/L w pełnej krwi (co jest równoważne 10 mU/L w surowicy), to nie mamy do czynienia z niedoborem jodu. Jeśli poziom ten zawiera się w przedziale 3–19,9%, wówczas występuje w środowisku łagodny niedobór jodu, 20–39,9% informuje o niedoborze średnim, a wyniki powyżej 5 mU/L przekraczające 40% – o wysokim i groźnym niedoborze tego pierwiastka. Wprowadzone w połowie lat osiemdziesiątych XX wieku w regionie Polski południowo-wschodniej masowe badania przesiewowe noworodków w celu wykrycia wrodzonej niedoczynności tarczycy wskazały na schorzenia, których etiologia była związana z występowaniem niedoboru jodu w środowisku. Pojawienie się w naszym regionie chorób określanych jako zaburzenia z niedoboru jodu doprowadziło do wnikliwej analizy tego zjawiska.

Celem głównym jest wykazanie potrzeby stałej analizy poziomów TSH we krwi, uzyskanych podczas prowadzenia masowych badań przesiewowych w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy, dla określenia środowiskowego niedoboru jodu. Cele pośrednie to ocena zachowania się rozkładu wyników TSH we krwi noworodków w latach 1991–2000 w Polsce południowo-wschodniej, wpływ prowadzenia profilaktyki jodowej na wyniki TSH we krwi noworodków oraz analiza rozkładu TSH w zależności od stosowania w postępowaniu śród- i okołoporodowym antyseptycznych środków zawierających jod.

Ze wszystkich przebadanych w latach 1991–2000 wydzielono grupę donoszonych noworodków powyżej 10 centyli masy ciała na tablicach wzrostowych (powyżej 2500 g), u których badanie TSH było wykonane optymalnie, tzn. w 4. i 5. dobie życia. Grupa ta stanowi **379 617** noworodków. W latach 1985–1998 punkt odcięcia dla badania przesiewowego wynosił 20 mIU/L w kropli krwi na bibule, co jest równoznaczne z poziomem 40 mIU/L w surowicy. W 1999 roku obniżono ten próg do 15 mIU/L.

Rutynowego pobrania materiału do badania przesiewowego dokonuje się poprzez pobranie krwi z piętki noworodka po ukończonej 3., a przed zakończoną 7. dobą życia dziecka, optymalnie w 4. lub 5. dobie. Programem obsługującym przesiew jest NEOBASE. Na przestrzeni lat 1985–2000 trzykrotnie zmieniano metodę badania poziomu TSH w kropli krwi na bibule. W latach 1985–1990 stosowano metodę radioimmunometryczną, a w latach 1991–1994 fluorimmunometryczną – System Delfia firmy Wallace. Po objęciu przesiewem całej Polski oraz po unifikacji metody jego organizacji wdrożono ostatecznie w 1995 roku luminescencyjne badanie immunologiczne.

Do celów niniejszej pracy analizę statystyczną przeprowadzono w Pracowni Badań Przesiewowych i Hormonalnych Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie za pomocą

programu statystycznego NEOBASE, opracowanego dla potrzeb analizy badań przesiewowych w Polsce oraz w Zakładzie Statystyki Akademii Ekonomicznej w Krakowie. Rozkład TSH przedstawiono w postaci procentu skumulowanego uzyskanych wyników w badanej populacji. Do testu istotności różnic stosowano nieparametryczny test chi-kwadrat, używany przy próbach o dużej wielkości.

W latach 1985–2000 przebadano ogółem **699 119** noworodków (tab. IV). Z grupy **163 000** noworodków przebadanych w latach 1985–1990 wyselekcjonowano **814** noworodków z poziomem TSH w kropli krwi na bibule wyższym niż 20 mIU/L. W latach 1985–1990 hipotyreoza występowała z częstością **1 : 3908 (0,025%)** żywo urodzonych noworodków, inne zaburzenia zaś, na które składały się: hipertyrotropinemia, hipertyrotropinemia występująca łącznie z wolem, przemijająca niedoczynność tarczycy i wole u noworodka, kolejno **1 : 368 (0,27%)**, **1 : 568 (0,18%)**, **1 : 4289 (0,02%)** i **1 : 11648 (0,008%)**. Obserwowane w 1991 roku wole z hipertyrotropinemią z częstością **1 : 531 (0,2%)** znacznie się obniżyło w kolejnych latach: 1992 – **1 : 524 (0,19%)**, 1993 – **1 : 621 (0,01%)**, 1994 – **1 : 1779 (0,06%)**, 1995 – **1 : 6225 (0,02%)**, 1996 – **1 : 7194 (0,01%)** i 1997 – **1:16158 (0,006%)**, aby od 1998 roku nie pojawiać się w populacji niemowlęcej. Podobnie przedstawiała się hipertyrotropinemia i pojawiała się ona od częstości **1 : 145 (0,7%)** w 1991 roku do **1 : 7934 (0,01%)** w 2000 roku. Przemijającą niedoczynność tarczycy, która w roku 1991 występowała z częstością zbliżoną do wrodzonej, tzn. **1 : 3920 (0,03%)** w latach 1995–2000 obserwowano w jednym lub w dwóch przypadkach na całą badaną populację noworodków. Różnica w rozkładzie TSH w latach 1991 i 2000 jest statystycznie istotna przy $p < 0,05$. W kolejnych latach stwierdzono obniżenie odsetka wyników poziomów TSH mieszczących się powyżej 5 mIU/L z 20,4% w 1991 roku do 4,2% w 1996 roku. W okresie obligatoryjnego występowania wyłącznie soli jodowanej wyniki te przedstawiały się następująco: 4,2% w 1997 roku oraz 5,2% w 1998, 5,4% w 1999 i 5,7% w 2000 roku.

Wprowadzenie badań przesiewowych noworodków w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy miało na celu wyeliminowanie skutków zaburzeń biochemicznych gruczołu tarczowego, które nieleczone prowadzą do trwałego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. W latach siedemdziesiątych XX wieku powiększenie tarczycy u noworodków należało do rzadkich rozpoznań klinicznych, natomiast początek lat osiemdziesiątych obfitował w znaczną ich liczbę. Rozszerzono badania na terenie Polski południowo-wschodniej i osiągnięto blisko 100% efektywność, pomimo braku rozporządzenia o jego obowiązkowym charakterze. Badania prowadzone w latach 1988–1992 przez Rybakową i współpracowników potwierdziły podejrzenia, iż przyczyną dysfunkcji tarczycy u noworodków bez wad rozwojowych jest istotnie niedobór jodu. Wnikliwa analiza uzyskanych wyników, dotycząca nie tylko samego przesiewu, lecz również pojawiającego się wola noworodkowego oraz powiększenia tarczycy obserwowanego u dzieci i młodzieży, ujawniła niewyjaśnione przerwanie profilaktyki jodowej w Polsce na przełomie lat 1980/1981. W kolejnych latach prowadzenia badań przesiewowych noworodków i rozszerzania ich na cały region Polski południowo-wschodniej stwierdzono znaczny odsetek pojawiającego się na tym terenie podwyższonego poziomu TSH, który nie kwalifikował do rozpoznania wrodzonej niedoczynności tarczycy. Potwierdzono więc pierwsze podejrzenia, że główną przyczyną dysfunkcji tarczycy u noworodków, zwanej hipertyrotropinemią, bez widocznych wad rozwojowych, jest w większości przypadków niedobór jodu.

Podstawą dotychczasowych metod rozpoznawania i monitorowania niedoboru jodu jest określenie wielkości wola za pomocą metody palpacyjnej bądź ultrasonograficznej oraz ocena wydalania jodu w moczu. Przy osobnym stosowaniu tych metod wyniki są niejednoznaczne. Analiza rozkładu TSH u noworodków pozwala na określenie, czy i jakiego stopnia niedobór jodu występuje w danym regionie. Interpretacja opiera się na punkcie odcięcia stosowanym w badaniu przesiewowym. Dla potrzeb studiów epidemiologicznych dotyczących niedoboru jodu w środowisku wskazano poziom TSH 5 mIU/L w pełnej krwi, tzn. około 10 mIU/L w surowicy. Wartość ta odpowiada każdemu programowi masowych badań przesiewowych w kierunku wykrycia wrodzonej niedoczynności tarczycy, niezależnie od kraju bowiem, stosowanych metod laboratoryjnych oraz częstości wystąpienia schorzenia punkt odcięcia waha się od 10 do 25 mIU/L w pełnej krwi. Delange postawił hipotezę, że zaburzenia funkcji tarczycy manifestowane od urodzenia mają decydujący wpływ w krytycznym momencie rozwoju mózgu i są często obserwowane jako jedyne symptomy u pacjentów z rejonu niedoboru jodu bez dodatkowych oznak kretynizmu. Stwierdzono ponadto, że na terenach o niższym stopniu zagrożenia niedoborem jodu – w Europie – pojawiają się anomalie w funkcji tarczycy obserwowane w przejściowym wzroście poziomu TSH podczas prowadzenia masowych badań przesiewowych noworodków. Eliminacja chorób z niedoboru jodu stała się niezwykle istotna ze względu na ich znaczący problem zdrowotny, co zostało m.in. przedstawione przez Gutekunst i Scribe. Stwierdzono bowiem, iż nawet niewielki niedobór jodu wywiera znaczący wpływ na rozwój psychofizyczny człowieka. Wzorując się na przesłankach zawartych we wspólnych ustaleniach WHO, UNICEF i ICCIDD, przeprowadzono analizę rozkładu TSH u noworodków w rejonie Polski południowo-wschodniej, począwszy od 1991 roku, i stwierdzono 20,1% wyników TSH powyżej 5 mIU/L, co informowało o umiarkowanym niedoborze jodu w środowisku. Korelowała z tym również częstość obserwowanych u noworodków chorób z niedoboru jodu. Uzyskane wyniki potwierdziły, jak niezwykle czułym instrumentem jest noworodek szybko reagujący na wzmożony dowóz jodu u matki. Można więc z powodzeniem stwierdzić, iż analiza rozkładu poziomów TSH uzyskana w badaniu przesiewowym potwierdziła nie tylko zmniejszenie występowania chorób z niedoboru jodu u noworodków, lecz także prawidłową suplementację jodową. Porównanie rozkładu TSH w latach 1991 i 2000 wskazało na ich istotną różnicę. Prace dotyczące rozkładu TSH u noworodków wykonywane w Europie na terenach objętych niedoborem jodu i przedstawiane przez innych autorów również wskazują na prawidłowość wybrane go przez WHO, UNICEF i ICCIDD czynnika monitorującego stan tarczycy w takich regionach. Przykładem może być taka analiza przeprowadzona w Bułgarii (Stoeva), gdzie stwierdzono znaczny spadek odsetka podwyższonych wyników noworodkowego TSH po wprowadzeniu suplementacji jodowej na terenie niedoboru jodu. Podobną analizę przeprowadzono w niektórych rejonach Grecji, określając stopień niedoboru jodu, co wykazali Mengreli i współpracownicy. Kunga i współpracownicy obserwowali w Hongkongu u noworodków hipertyrotropinemię spowodowaną niedostatecznym dowozem jodu. Wstępne badania dotyczące zmian rozkładu TSH u noworodków w Polsce w latach 1994–1997 przedstawili też Ołtarzewski i współpracownicy, wskazując na spadek odsetka wyników TSH powyżej 5 mIU/L z 14,62% do 7,01%.

Analiza stężenia TSH u noworodków podczas masowego przesiewu w celu wykrycia wrodzonej niedoczynności tarczycy weszła również jako jedna ze składowych

do Narodowego Programu Eliminacji Niedoboru Jodu w Polsce wraz z określeniem częstości występowania wola i stężenia jodu w moczu u dzieci szkolnych, dorosłych i kobiet w ciąży oraz stworzeniem rejestru indukowanej jodem nadczynności tarczycy i raka tarczycy.

Wnioski:

1. Poziom TSH uzyskany u noworodków w badaniu przesiewowym w celu wykrycia wrodzonej niedoczynności tarczycy jest czułym wskaźnikiem określającym stan czynności gruczołu tarczowego.
2. Analiza rozkładu TSH w grupie zdrowych, donoszonych noworodków jest jednym z podstawowych wskaźników określających stopień ciężkości niedoboru jodu jako problem zdrowotny i wymaga jedynie stałego opracowywania uzyskiwanych wyników.
3. Systematyczna analiza rozkładu poziomu TSH u noworodków w populacji Polski południowo-wschodniej wskazuje na konieczność prowadzenia kontroli profilaktyki jodowej w całym kraju.
4. Stopniowe wprowadzenie jodowania soli kuchennej zniżyło kliniczne i biochemiczne wskaźniki niedoboru jodu w populacji noworodków.
5. Oceniając wyniki TSH w kropki krwi noworodków, należy u urodzonych zwłaszcza przez cesarskie cięcie oraz w szpitalach stosujących antyseptyczne środki dezynfekcyjne, zawierające w swym składzie jod, wykluczyć, mimo słabej korelacji, podwyższone wartości TSH.

9. SUMMARY

The development of diagnostic methods allowing for detection – congenital diseases where the patient does not present early clinical signs dates back to the early sixties. The attention was focused on disorders that result in central nervous system hypoplasia and delayed physical growth. In this field a turning point was marked by Guthrie and Sussli developing in 1962 a semi-quantitative microbiological test for determining phenylalanine levels in blood on filter paper. The efficacy and validity of this test led to an explosion of energy focused on searching for methods of early detection of other diseases, among them congenital hypothyroidism. Thyroid hormones are indispensable for normal function of the human body and their role is most pronounced in the period of growth and development. The hormones regulate protein synthesis, affect lipid metabolism, contractility and excitability of peripheral muscles, as well as cardiac muscle function. The most important function of fetal thyroid is the stimulation of central nervous system growth and development. Between 8 and 16 weeks of gestation, i.e. in the earliest and most important period of brain development, neuroblast division is most likely aided by maternal thyroid hormones. Normal function of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis also depends on the supply of an appropriate amount of iodine, which determines normal intellectual development of a child. Thyroid hormones also play a very important role in the perinatal period, i.e. when the body of a fetus adapts itself to extra uterine conditions. Thyroid stimulating hormone (TSH) is the main thermoregulatory factor. Its level increases within the initial minutes after birth, reaching its peak concentration of 160 mIU/l – a ten-fold increase in comparison to umbilical blood levels – 30 minutes postnatally. Subsequently, the TSH value rapidly drops and in the third day of life the level of the hormone is equal to that characteristic of umbilical blood. When a newborn is one week of age, the complete feedback of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis is already formed, and soon afterwards TSH is released in concert with the characteristic diurnal rhythm. The above described biochemical properties of a neonatal thyroid gland have become the foundation of the diagnostic management of congenital hypothyroidism, the incidence of which is associated either with an anatomical or biochemical abnormality of the thyroid, but it may be also affected by a considerable environmental iodine deficit. Iodine is an exogenous element in man and thus may be supplied only in diet, by means of medications or with inhaled air. A small amount of iodine is released internally. The daily iodine requirement ranges from 100 to 200 µg. Disturbances resulting from iodine deficiency constitute an important issue in public health in 118 countries and in 1990, almost 30% of the population worldwide was at

risk of such disorders. Numerous publications on mass neonatal screening programs for congenital hypothyroidism carried out in various parts of the world emphasize that neonatal TSH determinations is among the best and most sensitive indices of appropriate iodine supplementation. In 1994, the index was recognized by WHO, UNICEF and ICCIDD (International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders) as a basic tool providing information on iodine deficiency disorders (IDD) and the level of environmental iodine deficit, side by side with thyroid size and volume, urinary iodine concentration and serum thyroglobulin levels. No iodine deficiency is defined as less than 3% of neonatal TSH levels in full blood exceeding 5 mIU/L (equivalent to the serum value of 10 mIU/L). When the percentage ranges from 3 to 19.9%, the environmental iodine deficiency is mild; the value of 20–39.9% signals a moderate deficiency, while the percentage of results above 5 mIU/L in excess of 40% signifies a high and dangerous iodine deficiency level. Neonatal mass screening programs for congenital hypothyroidism introduced in the south-east Poland in mid-eighties indicated the prevalence of diseases the etiology of which was associated with environmental iodine deficiency. The occurrence of diseases defined as iodine deficiency disorders observed in our region in the eighties triggered a need for analyzing the phenomenon. The advisability of continuous monitoring of abnormal neonatal blood TSH levels detected in the course of mass screening programs for congenital hypothyroidism. The subject of the present dissertation is a group of neonates selected depending on the most significant factors that may affect the level of environmental iodine deficiency, such as birth body mass, prematurity, health status and time of the first blood collection.

Among all newborns screened in the years 1991–2000 a group of neonates was selected. These babies were born at term with birth body mass above the 10th centile (above 2,500 g) and their TSH levels were determined at the optimal time, i.e. on the fourth and fifth day of life. The group included **379,617** newborns. Till 1999, the cut-off TSH value in screening studies equaled 20 mIU/L in blood on filter paper, equivalent to 40 mIU/L in the serum; then the threshold value was decreased to 15 mIU/L in order to prevent losing newborns with congenital hypothyroidism from the program.

Routine blood collection for screening studies is performed through drawing a drop of blood from the heel of a neonate older than 3 but younger than 7 days of life (optimally on day 4 or 5). The screening is supported by the NEOBASE software. Between 1985 and 2000, three methods of determining thyrotrophic hormone in blood on filter paper were subsequently employed. In the years 1985–1990, the radioimmunometric method was used, followed by the fluoroimmunometry (Delfia, manufactured by Wallac) in 1991–1994. When a national screening program was introduced and its organization unified in 1995, the ultimately employed method was that of luminescence immunoassay. For the purpose of the present dissertation the statistical analysis was carried out at the Laboratory of Screening and Hormonal Studies of the Institute of Mother and Child in Warsaw using the NEOBASE statistical package developed for screening data analysis, as well as in the Department of Statistics, University School of Economics, Cracow. The distribution of TSH was presented as the aggregate percentage of the results obtained in the investigated population. The non-parametric chi-square test, used in large-size samples, was employed as the significance test.

In the years 1985–2000, a total of **699,119** neonates were screened. From the group of **163,000** newborns tested between 1985 and 1990, **814** babies were selected, whose

TSH levels in blood on filter paper exceeded 20 mIU/L. In the period 1985–1990, the incidence of hypothyreosis was **1 : 3,908 (0.025%)** of live births, while other disorders, including hyperthyrotropinemia, hyperthyrotropinemia associated with goiter, transient hypothyroidism and goiter in a neonate were encountered in **1 : 368 (0.27%)**, **1 : 568 (0.18%)**, **1 : 4,289 (0.02%)** and **1 : 11,648 (0.19%)**, respectively. In 1991, the incidence of goiter and hyperthyrotropinemia was **1 : 531 (0.2%)**; the percentage changed in subsequent years, reaching **1 : 524 (0.19%)** in 1992, **1 : 621 (0.01%)** in 1993, **1 : 1,779 (0.06%)** in 1994, **1 : 6,225 (0.02%)** in 1995, **1 : 7,194 (0.01%)** in 1996, and **1 : 16,158 (0.006%)** in 1997, to entirely vanish from the infant population starting in 1998. The corresponding data for the incidence of hyperthyrotropinemia were from **1 : 145 (0.7%)** in 1991 to **1 : 7,934 (0.01%)** in 2000. Transient hypothyroidism, which in 1991 showed a prevalence rate similar to that of its congenital form, i.e. **1 : 3,920 (0.03%)**, between 1995 and 2000 was noted in one or two newborns per the entire population under investigation. The difference in TSH distribution in 1991 and 2000 is statistically significant at $p < 0.05$. Over subsequent years the percentage of TSH results above 5 mIU/L decreased from 20.4% in 1991 to 4.2% in 1996. In the period of obligatory exclusive usage of iodized salt, the above results were as follows: 4.2% in 1997, 5.2% in 1998, 5.4% in 1999 and 5.7% in 2000.

The introduction of mass screening programs for congenital hypothyroidism was aimed at eliminating the effects of biochemical abnormalities of the thyroid, which – when untreated – lead to permanent damage of the central nervous system. In the seventies, neonatal thyroid enlargement was rarely diagnosed clinically, but such a diagnosis became more and more frequent in the early eighties. Investigations carried out in 1988–1992 by M. Rybakowa et al. confirmed the suspicion that the cause of thyroid dysfunction in newborns without congenital defects was iodine deficiency. The analysis of data associated not only with the very TSH determinations, but also with the cases of neonatal goiter and the grossly increased incidence of thyroid enlargement in children and adolescents disclosed discontinuation of iodine prophylactics in Poland at the turn of 1980 and 1981. In subsequent years of neonatal screening and with the extension of the study to include the entire region of south-east Poland, a high percentage of newborns with elevated blood thyrotrophic hormone levels (≥ 5 mIU/L) without any other clinical signs of congenital hypothyroidism was confirmed. Thus the initial suspicion was confirmed that iodine deficiency was the leading cause of neonatal thyroid dysfunction of hyperthyrotropinemia not associated with any congenital anomalies in the majority of cases.

To-date, the foundation for detecting and evaluating iodine deficiency is the determination of goiter size by palpation or ultrasonography, as well as the assessment of urinary iodine excretion. When used in isolation, these methods yield unreliable results. The analysis of neonatal TSH distribution allows for determining whether – and to what degree – iodine deficiency is present in a given region. The interpretation is based on the TSH cut-off value arrived at in mass screening. For the purpose of epidemiological studies on environmental iodine deficiency this threshold value is 5 mIU/L of TSH in neonatal full blood, i.e. approximately 10 mIU/L of TSH in the serum. This level is appropriate for any mass screening program for congenital hypothyroidism, since regardless of the country, laboratory methods and incidence rates, the full blood cut-off value ranges from 10 to 25 mIU/L.

It is a well-known fact that even low-level thyroid dysfunction significantly affects the structure and function of the brain in the critical period of its development and often does the only symptom noted in patients inhabit an iodine-deficient region. This is why the eradication of iodine deficiency disorders has become markedly important in view of the magnitude of this phenomenon. This issue was also presented by Gutekunst and Scriba. Following the recommendations described in the joint document prepared by WHO, UNICEF and ICCIDD, the author analyzed the distribution of neonatal TSH in south-east Poland starting in 1991, finding the percentage of results in excess of 5 mIU/L equal to 20.1%, what indicated a moderate degree of environmental iodine deficiency. The incidence of other iodine deficiency disorders observed in newborns was correlated with this observation. The results confirmed the fact that a newborn is an exquisitely sensitive instrument that promptly reacts to an increased maternal iodine supply. Thus, it can be stated that the analysis of TSH levels distribution achieved at subsequent stages of mass screening confirmed a decreased incidence of iodine deficiency disorders in newborns, most likely owing to appropriate iodine supplementation. The comparison of neonatal TSH distribution performed in other countries in iodine-deficient regions and presented by other authors also points to the value of TSH determinations as the factor in monitoring thyroid status proposed by WHO, UNICEF and ICCIDD. An example may be found in such an analysis carried out by Stoeva (Bulgaria), where a significant drop in the percentage of elevated TSH levels was noted following the introduction of iodine supplementation in iodine-deficient regions. A similar analysis was also performed in Greece, where it served to determine the degree of iodine deficiency, what was demonstrated by Mengreli et al. Kung et al. observed hyperthyrotropinemia resulting from inadequate iodine supply in neonates in Hongkong. Preliminary studies on changes in TSH distribution in Polish infants in 1994–1997 were also presented by Ołtarzewski et al., who emphasized a drop in the percentage of TSH levels above 5 mIU/L from 14.62% to 7.01%.

The analysis of thyrotrophic hormone concentration in newborns based on mass screening for congenital hypothyroidism was also included as a component of the National Program of Iodine Deficiency Eradication, along with determination of goiter incidence and urinary iodine excretion testing in Polish schoolchildren, adults and pregnant women. The Program also maintains a register of iodine-induced hyperthyroidism and thyroid carcinoma, which constitute important elements in monitoring common salt iodization (the currently employed level is 30 ± 10 mg of potassium iodide per one kg of salt). And thus, the activities of PCC IDD aiming at eradicating iodine deficiency disorders in the population of Polish neonates have proved to be successful. The recent investigation performed in Cracow (Z. Szybiński et al.) and in Łódź (A. Lewiński et al.) indicate a decrease in the incidence of goiter in children and adolescents, what confirms the results obtained in the course of mass neonatal screening for congenital hypothyroidism.

Conclusions:

1. The level of thyrotrophic hormone determined in blood on filter paper in the course of mass screening for congenital hypothyroidism is a sensitive index that defines thyroid function.

2. The analysis of TSH distribution in healthy neonates born at term is a major index that defines the degree of iodine deficiency severity as a health-related problem and this calls for continuous data processing without any additional costs.
3. As it has been presented in the dissertation, a systematic analysis of the distribution of thyrotrophic hormone levels in the population of neonates from south-east Poland allows for a similar control of iodine prophylactics elsewhere in the country.
4. A gradual introduction of common salt iodization has resulted in a significant improvement of clinical and metabolic indices of iodine deficiency in the population of neonates.
5. While assessing TSH levels in blood on filter paper, one should bear in mind the necessity of excluding elevated values observed in neonates born in hospitals where iodine-containing disinfectants are employed, especially if pregnancy was terminated by a cesarean section.

10. PIŚMIENNICTWO

- [1] 39-th World Health Assembly 1986 Resolution for prevention and control of IDD, Geneva WHO 1986.
- [2] 43-th World Health Assembly 1990 Resolution for elimination of IDD by year 2000, Geneva, WHO 1990.
- [3] American Academy of Pediatrics: Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1993, 91, 1203–1209.
- [4] Arends J., Nørgaard-Pedersen B.: Immunofluorometry of thyrotropin, from whole-blood spots on filter paper to screen for congenital hypothyroidism. *Clin. Chem.* 1986, 32/10, 1854–1856.
- [5] Bakker B., Bikker H., Vulsma T., Randamie J.: Two decades of screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands. TPO gene mutations in total iodide organification defects (an update). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85, 3708–3712.
- [6] Barnes N.D.: Screening for congenital hypothyroidism: The first decade. *Arch. Dis. Child.* 1985, 60, 587–592.
- [7] Bernal J., Nunez J.: Thyroid hormones and brain development. *Eur. J. Endocrinol.* 1995, 133, 390–398.
- [8] Bleichrodt N., Resing W.: Measuring intelligence and learning potential in iodine deficient population. W: *The Damaged Brain of Iodine Deficiency*. Red. Stanbury J. C.C.C, New York 1994, 37–45.
- [9] Bodegard G., Fryo K., Larsson A.: Psychological reactions in 102 families with a newborns who has falsely positive screening test for congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr. Scand.* 1983, 304, Suppl. 1–21.
- [10] Bożkowska K., Cabalska B., Radomyska B., Ołtarzewski M., Lenartowska I.: Ocena przydatności badań przesiewowych u noworodków w świetle 35 lat doświadczeń własnych. *Medycyna Wieku Rozwojowego*, 1999, III, 4, 529–559.
- [11] Brook C.G.D.: The consequences of congenital hypothyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1995, 42, 431–432.
- [12] Burrow G.N., Dussault J.H.: *Neonatal thyroid screening*. Raven Press, New York, 1980, 1–322.
- [13] Burrow G.N., Fisher D.A., Larsen P.R.: Maternal and fetal thyroid function. *N. Engl. J. Med.* 1994, 331, 1072–1078.
- [14] Bülow Pedersen I., Knudsen N., Jørgensen T., Perrild H., Ovesen L., Laurberg P.: Large differences in incidences of overt hyper- and hypothyroidism associated with a small difference in iodine intake: a prospective comparative register – based population survey. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87(10), 4462–4469.
- [15] Bürgi H.: Iodization of salt and food, technical and legal aspects. W: *Iodine Deficiency in Europe: A Continuing Concern*. Red. Delange F., Dunn J.T., Glinioer D., Plenum Press New York, 1993, 56–68.

- [16] Calaciura F., Mendrola G., Distefano S., Castorina S., Fazio T., Motta R.M., Sava L., Delange F., Vigneri R.: Childhood IQ measurements in infants with transient congenital hypothyroidism. *Clin. Endocrinol.* 1995, 43, 473–477.
- [17] Calaciura F., Motta R.M., Miscio G., Fischera G., Leonardi D., Carta A., Trischitta V., Tassi V., Sava L., Vigneri R.: Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87(7), 3209–3214.
- [18] Carta Sorcini M., Didato A., Fazzini C., Sabini G., Carta S., Grandolfo M.E., Guidi M., Vasta M., Locatelli de Maestri J., Donati L., Romagnoli C., Luciano R., Bourdoux P., Delange F.: Influence of iodine deficiency on neonatal screening results. *J. Endocrinol. Invest.* 1988, 11, 309–312.
- [19] Chabrolle J.P., Rossier A.: Goiter and hypothyroidism in the newborns after cutaneous absorption of iodine. *Arch. Dis. Child.* 1978, 53, 495–498.
- [20] Connolly J.K., Pharoah P.O.D.: Subclinical effects of iodine deficiency: problems of assessment. W: *The Damaged Brain of Iodine Deficiency*. Red. J. Stanbury. C.C.C. New York 1994, 27–35.
- [21] Constante G., Grasso L., Ludovico O., Marasco M.F., Nocera M., Schifino E., Rivalta L., Capula C., Chiarella R., Filetti S., Parlato G.: The statistical analysis of neonatal TSH results from congenital hypothyroidism screening programs provides a useful tool for the characterization of moderate iodine deficiency regions. *J. Endocrinol. Invest.* 1997, 20, 251–256.
- [22] Czapieńska E., Żukowicz-Słabowska B., Rybakowa M., Ratajczak R.: Diagnostyka rozwojowo-czynnościowa metodą Hellbrüge u niemowląt z dysfunkcją tarczycy. *Przegl. Pediatr.* 1991, 48, 4, 344–346.
- [23] DiGeorge A.M., La Franchi S.: Disorders of the thyroid gland. W: *Nelson Textbook of Pediatrics*. Red. Behrman R.E., Kliegman R.M., Arvin A.M. W.B. Saunders Company, 15th Edition, 1996, 1587–1595.
- [24] Delange F.: Anomalies in physical and intellectual development associated with severe endemic goiter. W: *Towards the Eradication of Endemic Goiter, Cretinism and Iodine Deficiency*. Red. Dunn J.T., Pretell E.A., Daza C.H., Viteri F.E. PAH/WHO, Washington 1986, 49–67.
- [25] Delange F.: Correction of iodine deficiency, benefits and possible side effects. *Eur. J. Endocrinol.* 1995, 132, 542–543.
- [26] Delange F.: Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm. Res.* 1997, 48, 51–61.
- [27] Delange F.: Neonatal Thyroid Screening as a monitoring tool for the control of iodine deficiency. *Acta Paediatrica* 1999, 44 Suppl 432 (Neonatal Screening in the New Millennium, Proceedings of the 4th Meeting of the International Society for Neonatal Screening, Stockholm, Sweden, 13–16 June 1999), 21–24.
- [28] Delange F.: Requirements of iodine in humans. W: *Iodine deficiency in Europe – a continuing concern*. Red. Delange F., Dunn J.T., Glinioer D., Plenum Press, New York, 1993, 5–13.
- [29] Delange F.: Serum TSH in the neonates as an indicator of iodine deficiency and its control. *Endokr. Pol.* 1998, 49, 3, Suppl. 1, 1–8.
- [30] Delange F.: Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency and its control. *Thyroid* 1998, 8, 12, 1185–1192.
- [31] Delange F.: The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid* 1994, 4, 1, 107–128.
- [32] Delange F.: The role of iodine in brain development. *Proc. Nutr. Soc.* 2000, 59, 1, 75–79.
- [33] Delange F., Beckers C., Höfer R., König M.P., Monaco F., Varrone S.: Progress report on neonatal screening for congenital hypothyroidism in Europe Neonatal Thyroid Screening. Red. Burrow G.N., Dussoult J.H., Raven Press, New York 1980, 107–131.

- [34] Delange F., Bourdoux P., Ermans A.M.: Neonatal thyroid screening used an index of an extraphysiological supply of iodine. W: *Thyroid Disorders Associated with Iodine Deficiency and Excess*. Red. Hall R., Köbberling J. Raven Press, New York 1985, 273–282.
- [35] Delange F., Bourdoux P., Ketelbant-Balasse P., Van Humskerken A., Glinoe D., Ermans A.M.: Transient primary hypothyroidism in the newborn. W: *Congenital Hypothyroidism*. Eds. Dussault J.H., Walker P. New York 1983, 275–301.
- [36] Delange F., Bourdoux P., Laurence M., Peneva L., Walfish P., Willgerodt H.: Neonatal thyroid function in iodine deficiency. W: *Iodine Deficiency in Europe: A Continuing Concern*. Red. Delange F., Dunn J.T., Glinoe D., Plenum Press, New York, 1993, 199–209.
- [37] Delange F., Bürgi H.: Iodine deficiency disorders in Europe. *Bulletin of WHO* 1989, 67, 3, 317–331.
- [38] Delange F., Bürgi H., Chen Z.P., Dunn J.T.: World status of monitoring iodine deficiency disorders control programs. *Thyroid* 2002, 12 (10), 915–924.
- [39] Delange F., Camus M., Winkler M., Dodion J., Ermans A.M.: Serum thyrotropin determination on the fifth day of life as screening procedure for neonatal hypothyroidism. *J. Pediatr.* 1975, 86, 670–674.
- [40] Delange F., Dalhem A., Bourdoux P., Lagasse R., Glinoe D., Fisher D.A., Walfish P.G., Ermans A.M.: Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. *J. Pediatr.* 1984, 105, 462–469.
- [41] Delange F., Dodion J., Wolter R., Bourdoux P., Dalhem A., Glinoe D., Ermans A.M.: Transient hypothyroidism in the newborn infant. *J. Pediatr.* 1978, 92, 974–976.
- [42] Delange F., Fisher D.A.: The thyroid gland. W: *Clinical Paediatric Endocrinology*. Red. Blackwell, Oxford 1995, 397–433.
- [43] Delange F., Fisher D.A., Glinoe D.: *Research in Congenital Hypothyroidism*. Plenum Press Publ., New York 1989, 1–367.
- [44] Delange F., Heideman P., Bourdoux P., Larsson A., Vigneri R., Klett M. Beckers C., Stubbe P.: Regional variations of iodine nutrition and thyroid function during neonatal period. *Eur. Biol. Neonate*. 1986, 49, 322–330.
- [45] Delange F., Illig R., Rociccioli P., Brock-Jacobsen B.: Progress report 1980 on neonatal thyroid screening in Europe. *Acta Paediatr. Scand.* 1981, 70, 1–2.
- [46] Delange F., Podoba J., Vertongen F., Ott W.: ThyroMobil project standardizes iodine deficiency evaluation in Europe. *IDD Newsletter*, Aug. 1995, 11, 3, 1–2.
- [47] Delange F., Thilly C., Camus M., Berquist H., Cremer N., Hesch R.D., Ermans A.M.: Evidence for fetal hypothyroidism in severe endemic goiter. W: *Thyroid Research*. Red. Robbins J., Braverman L.E. Excerpta Medica, Amsterdam 1976, 493–496.
- [48] DeLong G.R.: The effect of iodine deficiency on neuromuscular development. *IDD Newsletter*, Aug. 1990, 6, 3, 1–9.
- [49] Dhondt J.L., Farriaux J.P., Briard M.L., Boschetti R., Frézal J.: Neonatal screening in France. *Screening* 1993, 2, 2, 3, 77–85.
- [50] Dhondt J.L., Farriaux J.P., Saily J.C., Lebrun T.: Economic evaluation of cost-benefit ratio of neonatal screening procedure for phenylketonuria and hypothyroidism. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1991, 14, 633–639.
- [51] Dłużniewska K., Tylek D., Baranowska K., Drożdż R., Henning J., Hołyńska B., Ostachowicz B., Żysiak M., Potocki A., Pułka J., Wielgos L., Rybakowa M., Szybiński Z.: Ocena ilości jodu w całodziennym pożywieniu i w moczu u osób objętych badaniami epidemiologicznymi wola po awarii w Czarnobylu oraz poziom jodu w wodzie pitnej. *Endokrynol. Pol.* 1991, 41, 241–251.
- [52] Dunn J.T.: Biosynthesis and secretion of thyroid hormones. W: *Endocrinology*. Red. DeGroot L.J. and Jameson J.L., W.B Saunders Company, 2001, Vol. 2, 1290–1300.
- [53] Dunn J.T.: Iodine should be routinely added to complementary foods. *J. Nutr.* 2003, Suppl, 133, 3008S–3010S.

- [54] Dunn J.T., Van der Haar F.: A practical guide to the correction of iodine deficiency. WHO Technical Manual 1990, 3.
- [55] Dussault J.H.: Relation of basic and clinical research on foetal and neonatal thyroid pathology to neonatal thyroid screening. *Acta Paediatrica* 1999, 44, Suppl 432 (Neonatal Screening in the New Millenium, Proceedings of the 4th Meeting of the International Society for Neonatal Screening, Stockholm, Sweden, 13–16 June 1999), 15–17.
- [56] Dussault J.H., Coulombe P., Laberge C., Letarte J., Guyda H., Khoury K.: Preliminary report on a mass screening program for congenital hypothyroidism. *J. Pediatr.* 1975, 86, 670–674.
- [57] Dussault J.H., Letarte J., Guyda H., Laberge C.: Lack of influence of thyroid antibodies on thyroid function in the newborn infant and on a mass screening program for congenital hypothyroidism. *J. Pediatr.* 1980, 96, 385–389.
- [58] Dussault J.H., Parlow A., Letarte J., Guyda H., Laberge C.: TSH measurements from blood spots on filter paper: a confirmatory screening test for neonatal hypothyroidism. *J. Pediatr.* 1976, 89, 550–555.
- [59] Escobar M.G., de Ana C.R., Obregon M.J.K., Escobar del Rei F.: Models of fetal iodine deficiency. W: *Iodine and Brain*. Red. DeLong R., Robbins J., Condiffe P.G.. Plenum Press, New York, 1989, 178–201.
- [60] Escobar M.G., Obregon M.J., Calvo R.: Effects of iodine deficiency on thyroid hormone metabolism and the brain in rats: the role of the maternal transfer of thyroxine. *Am. J. Clin. Nutr. Supl.* 1993, 57, 280–285.
- [61] Escobar M.G., Obregon M.J., Escobar del Roy F.: Feto-maternal thyroid hormone relationships in iodine deficiency: an experimental approach. W: *Iodine deficiency in Europe – a continuing concern*. Red. Delange F., Dunn J.T., Glinioer D., Plenum Press, New York 1993, 171–180.
- [62] Farriaux J.P., Dhondt J.L.: New horizons in neonatal screening. *Excerpta Medica*, Amsterdam 1994, 1–391.
- [63] Fisher D.A., Klein A.H.: Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N. Engl. J. Med.* 1981, 304, 702–712.
- [64] Fisher D., Foley T.P.: Early treatment for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 1989, 83, 785–789.
- [65] Foley T.P. Jr: Etiology and management of congenital hypothyroidism. *Endokrynol. Pol.* 1990, 41, 3, 343–356.
- [66] Frank J.E., Faix J.E., Hermos R.J., Mullaney D.M., Rojan D.A., Mitchell M.L., Klein R.Z.: Thyroid function in very low birth weight infants: effects on neonatal hypothyroidism screening. *J. Pediatr.* 1996, 128, 548–554.
- [67] Franklin R.C., Carpenter L.M., O'Grady C.M.: Neonatal thyroid function: influence of perinatal factors. *Ach. Dis. Child.* 1985, 60, 141–144.
- [68] Gaitan E., Cooksey R.C., Meydrech E.F., Legan J., Gaitan G.S., Astudillo J., Guzman R., Guzman N., Medina P.: Thyroid function in neonates in goitrus and nongoitrous iodine sufficient areas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989, 69, 359–363.
- [69] Gembicki M.: Metabolizm jodu i problemy związane z jego niedoborem. *Klin. Perinat. Ginek.* 1994, 7, Suppl, 5–19.
- [70] Glinioer D., Delange F., Laboureur I.: Maternal and neonatal thyroid function at birth in an area of marginally low iodine intake. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992, 75, 800–805.
- [71] Glinioer D., De Nayer P., Delange F., Lemone M., Toppet V., Spehl M., Grün J., Kinthaert J., Lejeune B.: A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1995, 80, 1, 258–269.
- [72] Glorieux J., Dussault J., Van Vliet G.: Intellectual development at age 12 years of children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J. Pediatr.* 1992, 121, 581–584.

- [73] Granner D.K.: Hormony tarczycy. W: Biochemia Harpera. Red. Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001, 657–663.
- [74] Gutekunst R., Scriba P.C.: Iodine deficiency disorders in Europe. W: The Prevention and Control of Iodine Deficiency Disorders. Red. Hetzel B.S., Dunn J.T., Stanbury J.B. Elsevier, 1987, 249–264.
- [75] Gutekunst R., Scriba P.C.: Goiter and iodine deficiency in Europe, a 1988 update of the European Thyroid Association report. IDD Newsletter, Aug. 1988, 4,3,1–6.
- [76] Grüters A., Biebertmann H., Krude H.: Neonatal thyroid disorders. Horm. Res. 2003, 59, Suppl. 1, 24–29.
- [77] Grüters A., Delange F., Giovanelli T., Klett M., Rochiccioli P., Torresani T., Grant D., Hnikova O., Maenpää J., Rondanini G.F., Toubanc J.E.: Guidelines for neonatal screening programmes for congenital hypothyroidism. Horm. Res. 1994, 41, 1–2.
- [78] Grüters A., Lisenkötter K.P., Zapico M., Jenner A., Dütting C., Pfeiffer E., Lehmkuhl U.: Results of the screening program for congenital hypothyroidism in Berlin (1978–1995). Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 105, Suppl. 4, 1997, 28–31.
- [79] Guthrie R., Susi A.: A simple method for the detection of phenylketonuria in large population of newborn infants, Pediatrics 1968, 32, 338–393.
- [80] Harada S., Ichihara N., Arai J., Honma H., Matsuura N., Fujieda K.: Influence of iodine excess due to iodine-containing antiseptics on neonatal screening for congenital hypothyroidism in Hokkaido prefecture, Japan. Screening 1994, 3, 3, 115–123.
- [81] Hemmälä I., Dakubu S., Mukkala V.M., Siitari H., Lövgren T.: Europium as a label in time – resolved immunofluorimetric assay. Anal. Biochem. 1984, 137, 335–343.
- [82] Hetzel B.S.: A global view of the sustainable elimination of iodine deficiency disorders (IDD) as a cause of brain damage by and beyond the year 2000. W: Elimination of Iodine Deficiency Disorders (IDD) in Central and Eastern Europe, the Commonwealth of Independent States, and the Baltic States (Proceedings of a Conference held in Munich, Germany, 3–6 Sept. 1997) WHO/EURO/NUT 1998, 1, 55–65.
- [83] Hetzel B.S.: Historical development of the concepts of the brain thyroid relationships. W: The Damaged Brain of Iodine Deficiency. Red. Stanbury J. C.C.C. New York 1994, 1–7.
- [84] Hetzel B.S.: Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. Lancet 1983, 11, 1126–1129.
- [85] Hetzel B.S.: Iodine and neuropsychological development. J. Nutr. 2000, 130, Suppl. 2, 493s–495s.
- [86] Hetzel B.S.: Progress in the prevention and control of IDD 1986–87: a global review. IDD Newsletter, Feb. 1988, 4, 1, 1–2.
- [87] Hetzel B.S.: The Story of Iodine Deficiency: an International Challenge in Nutrition. Oxford University Press, New York 1989, 3–242.
- [88] Hetzel B.S.: The concept of iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. W: Towards the Eradication of Endemic Goiter, Cretinism and Iodine Deficiency. Red. Dunn J.T., Pretell E.A., Daza C.H., Viteri F.E. PAHO WHO 1986, 109–118.
- [89] Hetzel B.S., Potter B.J., Dulberg E.M.: The iodine deficiency disorders: nature pathogenesis and epidemiology. World Rev. Nutr. Diet. 1990, 62, 59–119.
- [90] Hofman L.F., Naylor E.W.: Selection of newborn screening parameters. Report of Joint ASTPHLD and Corn Committee on Neonatal Screening Standarization and Recommendation, Second Draft, Sept. 30, 1996, 16–17.
- [91] ICCIDD/UNICEF/WHO: Global prevalence of iodine deficiency disorders. MDIS Working Paper#1. Micronutrient Deficiency Information System, Geneva, World Health Organization, 1993.
- [92] Ilicki A., Larsson A.: Psychological development at 7 years of age in children with congenital hypothyroidism. Acta Paediatr. Scand. 1991, 80, 199–204.

- [93] Illig R., Torresani T.: TSH determination in dried blood: a reliable, efficient, and inexpensive method for neonatal screening. W: *Neonatal Thyroid Screening*. Red. Burrow G.N., Dussault J.H., Raven Press, New York 1980, 87–94.
- [94] Illig R., Torresani T., Sobradillo B.: Early detection of hypothyroidism by serial TSH determination in dried blood. *Helv. Paediatr. Acta* 1997, 32, 289–297.
- [95] Jackson H.J., Sutherland R.M.: Effect of povidone-iodine on neonatal thyroid function. *Lancet* 1981, 2, 992.
- [96] John R., Henley R., Oversby N.: Two years experience with an enhanced chemiluminescent assay for neonatal blood spot TSH. *Ann. Clin. Biochem.* 1997, 34, 396–399.
- [97] Kempers M.J.E., van der Sluijs Veer L., Nijhuis-van der Sanden M.W.G., Kooistra L., Wiedijk B.M., Faber I., Last B.F., de Vijlder J.J.M., Grootenhuis M.A., Vulsma T.: Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91(2), 418–424.
- [98] Korman E.: Choroby gruczołu tarczowego. W: *Podstawy endokrynologii wieku rozwojowego*. Red. Korman E. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999, 114–160.
- [99] Klein A.H.: History of congenital hypothyroidism. W: *Neonatal Thyroid Screening*. Red. Burrow G.N., Dussault J.H. Raven Press, New York 1980, 51–59.
- [100] Klein A.H., Oddie T.H., Parslow M., Foley T.P.Jr, Fisher D.A.: Developmental changes in pituitary-thyroid function in the human fetus and newborn. *Early Hum. Dev.* 1982, 6, 321–330.
- [101] Klett M., Ohlig M., Manz F., Tröger J., Heinrich U.: Effect of iodine supply on neonatal thyroid volume and TSH. *Acta Paediatrica* 1999, 432, Suppl., 18–20.
- [102] Kochupillai N., Pandav C.S., Godbole M.M., Metha M., Ahula M.M.S.: Iodine deficiency and neonatal screening hypothyroidism. *Bull WHO* 1986, 64, 547–551.
- [103] Król W., Styło D.: Rozprzestrzenienie wola w województwie krakowskim i znaczenie środowiska w kształtowaniu rodzaju i stopnia endemii. *Pol. Tyg. Lek.* 1957, 12, 2019–2026.
- [104] Krude H., Biebermann H., Schnabel D., Ambrugger P.: Molecular pathogenesis of neonatal hypothyroidism. *Horm. Res.* 2000, 53, 12–18.
- [105] Kung A.W.C., Lao T.T., Low L.C.K., Pang R.W.C., Robinson J.D.: Iodine insufficiency and neonatal hyperthyrotropinemia in Hong Kong. *Clin. Endocrinol.* 1997, 46, 315–319.
- [106] Laberge C.: Cost-benefits evaluation of neonatal thyroid screening: The Quebec Experience 1973–1982. W: *Congenital Hypothyroidism*. Red. Dussault J.H. Dekker, New York 1983, 209–216.
- [107] L'Allemant D., Grüters A., Heideman P., Schürnbrand P.: Iodine-induced alterations of thyroid function in newborn infants after prenatal and perinatal exposure to povidone iodine. *J. Pediatr.* 1983, 102, 6, 935–938.
- [108] La Franchi S.: Newborn screening and thyroid disease in infancy. *J. Pediatr.* 1992, 119, 185–194.
- [109] Lao T.T., Panesar N.S.: Neonatal thyrotropin and mode of delivery. *Brit. J. Obstetr. Gynaecol.* 1989, 96, 1224–1227.
- [110] Larsen P.R., Broskin K.: Thyroxine (T_4) Immunoassay using filter paper blood samples for screening of neonates for hypothyroidism. *Pediatr. Res.* 1975, 9, 604–609.
- [111] Lemańska D., Szczepaniak B., Ratajczak R., Działkowiak H.: A decade of screening for CH and positive effects of organizational changes in the screening for CH and PKU. W: *New England Regional Newborn Screening Program (Boston, Mas. USA)*, Red. Levy H.L., Hermos R.J., Grady G.F. 1996, 375–376 (Proceedings, ISNS).
- [112] Lewiński A., Zygmunt A., Karasek M.: Profilaktyka jodowa w Polsce – stan obecny. *Klinika Pediatryczna, Endokrynologia Wieków Rozwojowych* 2001, 9, 2, 204–207.
- [113] Linder N., Davidovitch N., Reichman B., Kuint J., Lubin D., Meyerovitch J., Sela B., Dolfin Z., Sack J.: Topical Iodine containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. *J. Pediatr.* 1997, 131, 434–439.

- [114] Łącka K.: Choroby tarczycy. Rozpoznawanie i leczenie. Springer PWN, Warszawa 1997, 11–159.
- [115] Łącka K.: Znaczenie badań przesiewowych wrodzonej niedoczynności tarczycy w ocenie skutków niedoboru jodu. *Klin. Perinat. Ginekol.* 1994, 7 Suppl, 67–75.
- [116] Mei-Jy J., Ching-Yuang L., Wen-Jue S., Kwang-Jen H., Betau H., Szu-Hui Ch.: Neonatal thyroid function is unaffected by maternal topical iodine disinfection for cesarean section or vaginal delivery. *Clin. Pediatr.* 1997, 36, 2, 109–111.
- [117] Mengreli C., Yiannakou L., Pantelakis S.: The screening programme for congenital hypothyroidism in Greece: evidence of iodine deficiency in some areas of the country. *Acta Paediatrica* 1994, 83, Suppl., 394, 47–51.
- [118] Mitchell M.L., Larsen P.R.: Screening for congenital hypothyroidism in New England using the T4-TSH strategy. W: *Neonatal Thyroid Screening*. Red. Burrow G.N., Dussoult J.H., Raven Press, New York 1980, 95–105.
- [119] Nordenberg D.F., Ratajczak R., Tylek D., Rybakowa M., Maberly G.F.: Congenital Hypothyroidism Screening Programs – a sensitive IDD surveillance system. W: *The Damaged Brain of Iodine Deficiency*. Ed. Stanbury J.B., CCCorp. New York, 1994, 279–283.
- [120] Nordenberg D., Sullivan K., Maberly G., Wiley V., Wilcken B., Bamforth F., Jenkins M., Hanon H., Adam B.: Congenital hypothyroidism screening programs and the sensitive thyrotropin assay: strategies for the surveillance of iodine deficiency disorders. W: *Iodine deficiency in Europe: A Continuing Concern*. Red. Delange F., Dunn J.T., Glinioer D., Plenum Press, New York 1993, 211–218.
- [121] Novaes M. Jr, Biancalana M.M., Garcia S.A.: Elevation of cord blood TSH concentration in newborn infants of mothers exposed to acute povidone iodine during delivery. *J. Endocrinol. Invest.* 1994, 17, 805–808.
- [122] Ołtarzewski M.: Badania przesiewowe noworodków w Polsce. *Nowa Medycyna*, 1996, 14, 32–35.
- [123] Ołtarzewski M.: Populacyjne badania przesiewowe noworodków w Polsce. *Pediatr. Pol.* 1997, 6 (Suppl.), 85–91.
- [124] Ołtarzewski M., Tylek-Lemańska D., Szymborski, J., Dziatkowiak H., Lisewska I., Ratajczak R., Szymborska H.: Preliminary evaluation of changes in blood spot TSH levels based on the neonatal screening programme in Poland. *Pol. J. Endocrinol., Supl.* 1 (do nr 3/98) 1998, 49, 63–71.
- [125] Panel and General Discussion: Diagnosis, Treatment and Follow-up of Children with Congenital Hypothyroidism. W: *Neonatal Thyroid Screening*. Red. Burrow G.N., Raven Press, New York 1980, 277–295.
- [126] Pharoah P.O.D., Connolly K., Hetzel B.S.: Maternal thyroid function and motor competence in the child. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1981, 23, 76–80.
- [127] Pniewska-Siark B., Bobeff I., Małagocka-Wojciechowska E., Ligocka E., Zarzycki B., Zarzycki J.: Neonatal screening program for congenital hypothyroidism as a monitoring system of iodine deficiency in Łódź macroregion. *Endokrynol. Pol.* 1998, 49, Supl. 1, 77–83.
- [128] Pniewska-Siark B., Jeziorowska A., Bobeff I., Lewiński A.: Wrodzona niedoczynność tarczycy-aspekty kliniczne i genetyczne. *Klinika Pediatryczna, Endokrynologia Wieków Rozwojowego* 2001, 9, 2, 217–224.
- [129] Pollitt R.J.: Neonatal screening. *J. Clin. Pathol.* 1993, 46, 497–499.
- [130] Pretell E.A., Palacios P., Tello C., Wan M., Utiger R.D., Stanbury J.B.: Iodine deficiency and the maternal-fetal relationship. W: *Endemic Goiter and Cretinism: Continuing Threats to World health*. Red. Dunn J.T., Medeiros-Neto G.A. Pan American Health Organization, 1992, 143–155.

- [131] Rabska-Pietrzak B., Łącka K., Krysińska I., Zamysłowska H., Bartkowiak M., Korman E.: Czynność tarczycy noworodków z przemijającą hipertyrotropinemią na obszarze nieznacznego niedoboru jodu. *Pediatr. Pol.* 1995, 70, 745–752.
- [132] Rajatanavian R., Unachak K., Winichakoon P., Chailurkit L.O., Vilasdechanon N., Tananghai P., Srinawat S.: Neonatal thyrotropin profile as an index for severity of iodine deficiency and surveillance of iodine prophylactic program. *Thyroid* 1997, 7, 599–604.
- [133] Ratajczak R., Rybakowa M., Tylek D.: Zaburzenia czynności tarczycy u noworodków i niemowląt w regionie niedoboru jodu. *Przegl. Lek.* 1991, 48, 4, 358–360.
- [134] Ratajczak R., Rybakowa M., Tylek-Lemańska D.: A mass screening program for congenital hypothyroidism as the best method of monitoring iodine deficiency. *Pediatr. Pol.* 1994, 6, 459–461.
- [135] Ratajczak R., Rybakowa M., Tylek-Lemańska D.: Wykorzystanie badań przesiewowych wrodzonej niedoczynności tarczycy do monitorowania niedoboru jodu. *Pediatr. Pol.* 1994, 49, 459–461.
- [136] Ratajczak R., Tylek-Lemańska D.: Zalecenia dla programu badań przesiewowych wrodzonej niedoczynności tarczycy (w.n.t.) w Polsce. *Medycyna Praktyczna, Zeszyt Specjalny*, 1997, 19–21 (również Biblioteka Lekarza Rodzinnego, Glaxo, 1997).
- [137] Recommended Iodine Levels in Salt and Guidelines for Monitoring their Adequacy and Effectiveness based on a Joint WHO/UNICEF/ICCIDD consultation, WHO, Genewa, July 1996.
- [138] Report from the Regions. *IDD Newsletter* 2001, 17, 2, 25–27.
- [139] Reroń E., Działkowiak H., Stręk P., Kumorowicz-Kopiec M., Szałapata-Kraśnik M., Kazanecka J.: Audiological findings in children with congenital hypothyroidism. *J. Pediatr. Endocrin. Metab.* 2001, 14, 443–447.
- [140] Rybakowa M.: Choroby tarczycy u dzieci – zapobieganie i leczenie. *Klinika*, 1997, 4, 5, 227–234.
- [141] Rybakowa M.: Choroby tarczycy. W: *Pediatrics*, Red. Górnicki B., Dębiec B. i Baszczyński J., PZWL, Warszawa 1995, 667–671.
- [142] Rybakowa M.: Efekty wczesnego leczenia zastępczego wrodzonej niedomogi tarczycy, rozpoznanej w masowych badaniach przesiewowych noworodków. *Przegl. Pediatr.* 1997, 27, 2, 122–127.
- [143] Rybakowa M.: Metabolizm jodowy w ustroju. W: *Pediatrics*, red. Górnicki B., Dębiec B., Baszczyński J., PZWL, Warszawa 1995, 67–72.
- [144] Rybakowa M.: Niedobór jodu a rozwój dziecka. Następstwa indywidualne i społeczne. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego* 1995, 1, 1, 3–6.
- [145] Rybakowa M.: Niedoczynność tarczycy u dzieci dawniej i dziś. *Medycyna Praktyczna*, wydanie specjalne 1997, 3, 12–17.
- [146] Rybakowa M.: Rola tarczycy we wczesnym rozwoju dziecka ze szczególnym uwzględnieniem stanów jej niedoczynności. *Medycyna Praktyczna*, wydanie specjalne 1997, 3, 7–11.
- [147] Rybakowa M.: Wpływ tarczycy na rozwój i czynność ośrodkowego układu nerwowego. *Endokrynol. Pol.* 1979, XXX, 6, 501–509.
- [148] Rybakowa M.: Wykrywanie wrodzonej niedomogi tarczycy u noworodków. *Endokrynol. Pol.* 1983, 34, 5, 289–293.
- [149] Rybakowa M., Krawczyńska H.: Badania przesiewowe na wrodzoną niedoczynność tarczycy. W: *Tyreologia wieku rozwojowego*. Red. Krawczyńska H. Warszawa 1992, 103–112.
- [150] Rybakowa M., Lemańska D., Ratajczak R.: An approach to the transient neonatal hypothyroidism of iodine deficiency: studies in Southeast Poland. *IDD Newsletter*, 1996, 12, 4, 61–62.
- [151] Rybakowa M., Markowska-Kraik E., Ostrowska J., Sołtysik-Wilk E., Sztefko K., Tomaszczyk B.: Poziom TSH i hormonów tarczycy u noworodków z hipertyrotropinemią wykry-

- tą w testach przesiewowych oraz u noworodków z wolem i urodzonych z matek z nadczynnością tarczycy. *Endokryinol. Pol.* 1983, 36, 277–283.
- [152] Rybakowa M., Ratajczak R., Tylek D.: Niedobór jodu i substancje wolotwórcze w środowisku a czynność tarczycy i rozwój dziecka. Komisja Nauk Mineralogicznych PAN, 1993, 83, 59–62.
- [153] Rybakowa M., Ratajczak R., Tylek D.: Thyroid dysfunction in newborns and infants living in iodine deficient area. *Folia Med. Cracov.* 1993, 34, 59–63.
- [154] Rybakowa M., Ratajczak R., Tylek-Lemańska D.: Choroby z niedoboru jodu (IDD) u noworodków z Polski Południowo-Wschodniej. *Endokrynologia Polska*, zatwierdzone do druku w Suplemencie r. 2001.
- [155] Rybakowa M., Romer T.E.: Współczesne poglądy na temat rozpoznawania i leczenia chorób tarczycy u dzieci. *Klinika Pediatryczna* 1997, 5, 173–184.
- [156] Rybakowa M., Sołtysik-Wilk E., Tylek D., Krzanowska M., Kowalczyk M.: Częstość występowania wola u dzieci w województwie tarnobrzeskim. *Endokryinol. Pol.* 1992, 43, Supl., 12–17.
- [157] Rybakowa M., Tylek D., Ratajczak R.: Organizacja i wyniki masowych badań przesiewowych wrodzonej niedomogi tarczycy u noworodków w woj. miejskim krakowskim. *Endokryinol. Pol.* 1989, 40, 4, 171–180.
- [158] Rybakowa M., Tylek D., Ratajczak R., Antoń A., Skalski M., Przybylik-Mazurek E., Huszno B., Gołkowski F., Tarnawski A., Szybiński Z.: Goiter incidence and urinary iodine excretion in children of age group 6–13 years living in southeastern Poland. *Endokryinol. Pol.* 1993, 44, 249–258.
- [159] Rybakowa M., Tylek D., Ratajczak R., Kowalczyk M.: Częstość występowania wola u dzieci z województwa tarnobrzeskiego a niedobór jodu w środowisku. *Sozologiczne problemy województwa tarnobrzeskiego*, 1991, 91–93.
- [160] Rybakowa M., Tylek D., Ratajczak R., Szczepaniak B.: Masowe badania przesiewowe noworodków jako metoda wczesnej diagnostyki wrodzonej niedomogi tarczycy oraz monitorowania profilaktyki jodowej w terenie endemii wola. *Klinika* 1993, 2, 7, 46–48.
- [161] Rybakowa M., Tylek D., Ratajczak R., Sztefko K., Potocki A.: Thyroid status in newborns in the Krakow district. *Aktuelle interdisziplinäre probleme des Jodmangels, Iodprophylaxe, Iodexzess und antithyreoidale Substanzen*, 1989, 244–247 (Proceedings, Karl-Marx-Stadt).
- [162] Rybakowa M., Tylek D., Ratajczak R., Sztefko K., Potocki A.: Thyroid status in newborns from the Kraków District. *IDD Newsletter*, 1990, 11, 2.
- [163] Rybakowa M., Tylek D., Ratajczak R., Zygmunt A., Szczepaniak B.: Metody prowadzenia masowych badań przesiewowych wrodzonej niedoczynności tarczycy u noworodków na podstawie siedmioletnich doświadczeń. *Przegl. Pediatr.* 1992, 22, 409–414.
- [164] Rybakowa M., Tylek D., Sołtysik-Wilk E., Glonek G., Stanuch H.: Wyniki epidemiologicznego badania przekrojowego wola w regionie krakowskim. *Endokryinol. Pol.* 1991, 42, 253–261.
- [165] Rybakowa M., Tylek D., Sołtysik-Wilk E., Glonek G., Stanuch H., Szafran Z., Sucharski P.: Badania epidemiologiczne po awarii w Czarnobylu w populacji dzieci w regionie krakowskim. *Endokryinol. Pol.* 1991, 41, 253–261.
- [166] Rybakowa M., Tylek-Lemańska D.: Wrodzona niedoczynność tarczycy. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego* 1996, 2, 65–67.
- [167] Rybakowa M., Tylek-Lemańska D., Ratajczak R.: Choroby z niedoboru jodu u dzieci. *Pediatra Polska* 1994, 69 (Dodatek), 1–7.
- [168] Rybakowa M., Tylek-Lemańska D., Ratajczak R.: Iodine deficiency disorders (IDD) in newborns in Southern Poland 1980–1994, monitoring with TSH on filter paper. *Pol. J. Endocrinol., Supl. 1* (do nr 3/98) 1998, 49, 73–76.

- [169] Rybakowa M., Tylek-Lemańska D., Ratajczak R.: Wykorzystanie badań przesiewowych w.n.t. do monitorowania niedoboru jodu. *Pediatr. Pol.* 1994, LXIX, 6, 459–461.
- [170] Rybakowa M., Tylek-Lemańska D., Ratajczak R., Sołtysik-Wilk E.: Iodine deficiency in children from Tarnobrzeg district. *Pol. J. Endocrinol., Supl.* 1 (do nr 3/98) 1998, 49, 115–119.
- [171] Rybakowa M., Zygmunt A., Rzońca A.: Niedobór jodu a rozwój psychosomatyczny dziecka w pierwszym roku życia. *Ann. Acad. Med. Siles.* 1995, Suppl. 20, 19–27.
- [172] Salerno N., Di Maio S., Militerni R., Argenziano A., Valiero G., Tenore A.: Prognostic factors in the intellectual development at 7 years of age in children with congenital hypothyroidism. *J. Endocrinol. Invest.* 1995, 18, 774–779.
- [173] Sava L., Delange F., Belfiore A., Purello F., Vigneri R.: Transient impairment of thyroid function in newborn from area of endemic goiter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984, 59, 90–95.
- [174] Scriba P.C.: Epidemiology of iodine deficiency in Europe. W: *Thyroid Associated with Iodine Deficiency and Excess*. Red. Hall R., Köbberling J. Sero Symposia Publication, Raven Press 1985, 22, 7–15.
- [175] Simons W.F., Fuggle P.W., Grand D.B., Smith I.: Intellectual development at 10 years in early treated congenital hypothyroidism. *Arch. Dis. Child.* 1994, 71, 232–234.
- [176] Simsek E., Karabay M., Safak A., Kocabay K.M.: Congenital hypothyroidism and iodine status in Turkey: a comparison between the data obtained from an epidemiological study in school-aged children and neonatal screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2003, 1, Suppl. 2, 155–161.
- [177] Sitkiewicz D., Glass A., Reński A.: Mierzona w czasie fluorescencja jonów europu i jej zastosowanie do oznaczania substancji aktywnych biologicznie. *Endokrynol. Pol.* 1992, 43, Suppl. 1, 101–110.
- [178] Spencer C.A., Lopresti J.S., Patel A., Guttler R.B., Eigen A., Shen D., Gray D., Nicoloff J.T.: Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990, 70, 2, 453–460.
- [179] Stoeva I., Peneva L., Grogorowa R., Vassileva B.: Four years of neonatal thyroid screening in Bulgaria – critical evaluation of results. *Horm. Res.* 1997, 48, Suppl. 2, 160–162.
- [180] Stoeva I., Peneva L., Grogorowa R., Vassileva B., Brumm H., Grütters A.: Neonatal TSH screening – an instrument of iodine supplementation monitoring in Bulgaria in comparison to Berlin – a preliminary report. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 1997, 105, Suppl. 4, 51–54.
- [181] Sullivan K.M., May W., Nordenberg D., Houston R., Maberly G.F.: Use of Thyroid Stimulating Hormone testing in newborns to identify iodine deficiency. *J. Nutr.* 1997, 127, 55–58.
- [182] Szybiński Z.: Nowy model profilaktyki jodowej w Polsce. *Endokrynol. Pol.* 1997, 48 Suppl. 1, 7–16.
- [183] Szybiński Z.: Results of the programmes on iodine deficiency in Poland and monitoring system of mandatory model of iodine prophylaxis. *Endokrynol. Pol.* 1998, 49, Suppl. 1, 9–19.
- [184] Szybiński Z., Delange F., Lewiński A., Podoba J., Rybakowa M., Wąsik R., Szewczyk L., Huszno B., Gołkowski F., Przybylik-Mazurek E., Karbownik M., Zak T., Trofimiuk M., Kinałska I.: A programme of iodine supplementation using exclusively iodized household salt in efficient – the case of Poland. *Eur. J. Endocrinol.* 2001, 144, 331–337.
- [185] Szybiński Z., Lewiński A.: National Programme for the Elimination of Iodine Deficiency Disorders in Poland (1999–2003). *Endokrynol. Pol.* 1998, 49, Suppl. 1, 203–213.
- [186] Szybiński Z., Gembicki M., Nauman J., Rybakowa M., Delange F., Lewiński A., Wąsik R., Kinałska I., Koehler B., Szewczyk L., Syrenicz A., Dorant B., Bandurska-Stankiewicz E., Przybylik-Mazurek E., Zdebski Z., Podoba J., Gołkowski F., Bałdys-Waligórska A.: Iodi-

- ne deficiency, endemic goitre and model of iodine prophylaxis in Poland. W: Elimination of Iodine Deficiency Disorders (IDD) in Central and Eastern Europe, the Commonwealth of Independent States, and the Baltic States (Proceedings of a Conference held in Munich, Germany, 3–6 Sept. 1997). WHO/EURO/NUT 1998, 1, 43–48.
- [187] Szybiński Z., Żarnecki A.: Prevalence of goiter, iodine deficiency and iodine prophylaxis in Poland. The results of nationwide study. *Endokrynol. Pol.* 1993, 44, 3, 373–388.
 - [188] Szymborski J., Ołtarzewski M., Sendecka E., Szymborska M., Sands D.: Program badań przesiewowych noworodków w Polsce. Instytut Matki i Dziecka, Marzec 2000.
 - [189] Szymborski J., Ołtarzewski M., Sito A.: Zmodyfikowany system badań przesiewowych noworodków w nowym porządku administracyjnym kraju. *Pediatr. Pol.* 1999, 6 (Suppl.). 128–130.
 - [190] Theodoropoulos T., Braverman L.E., Vagenakis A.G.: Iodide-induced hypothyroidism: A potential hazard during perinatal life. *Science* 1979, 205, 502–505.
 - [191] Thilly C.H., Delange F., Lagasse R., Bourdoux P., Ramioul L., Berquist H., Ermans A.M.: Fetal hypothyroidism and maternal thyroid status in severe endemic goiter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1978, 47, 354–360.
 - [192] Torresani T., Qing Q., Illig R.: Thyrotropin enzyme-immunoassay in dried blood spots: a spectrophotometric method for neonatal thyroid screening. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1986, 24, 199–203.
 - [193] Torresani T.E., Scherz T.: Thyroid screening of neonates without use of radioactivity: evaluation of time-resolve fluoroimmunoassay of thyrotropin. *Clin. Chem.* 1986, 32/6, 1013–1016.
 - [194] Toublanc J.E.: Guidelines for neonatal screening programs for congenital hypothyroidism. *Acta Paediatrica* 1999, 44, Suppl. 432 (Neonatal Screening in the New Millenium, Proceedings of the 4th Meeting of the International Society for Neonatal Screening, Stockholm, Sweden, 13–16 June 1999), 13–14.
 - [195] Toublanc J.E., Grüeters-Kieslich A., Donaldson M., Fernandez-Longas A. i in.: Revised guidelines for neonatal screening programs for primary congenital hypothyroidism. *Horm. Res.* 1999, 52, 49–52.
 - [196] Tylek D., Ratajczak R., Zygmunt A., Szczepaniak B., Rybakowa M.: Badania przesiewowe wrodzonej niedomogi tarczycy w Polsce Południowo-Wschodniej, organizacja i wyniki. *Pam. Sesji Endokrynologii Pediatrycznej* 1992, 5–11.
 - [197] Tylek D., Rybakowa M., Sołtysik-Wilk E., Ratajczak R., Dłużniewska K., Zygmunt A., Szczepaniak B.: Spożycie jodu w pokarmach dzieci a kliniczne i biochemiczne cechy niedoboru jodu w wybranych województwach Polski Południowo-Wschodniej. *Endokrynol. Pol.* 1992, 43, Supl., 90–100.
 - [198] Tylek-Lemańska D., Kumorowicz-Kopiec M., Starzyk J.: Screening for congenital hypothyroidism: the value of retesting after four weeks in neonates with low and very low birth weight. *J. Med. Screen.* 2005, 12, 166–169.
 - [199] Tylek-Lemańska D., Rybakowa M., Ratajczak R., Działkowiak H.: Częstość występowania chorób z niedoboru jodu na przestrzeni lat 1985–1997 w rejonie Polski Południowo-Wschodniej, na podstawie masowych badań przesiewowych noworodków w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy. *Postępy w Neonatologii*, 1998, 9, 85–90.
 - [200] Tylek-Lemańska D., Szczepaniak B., Działkowiak H., Ratajczak R., Rybakowa M.: Mass screening programme for Congenital Hypothyroidism in Southeastern Poland and positive effects of bar codes introduction. *J. Ped. Endocrinol. Metab.* 1999, 12, 653–657.
 - [201] Tylek-Lemańska D., Szczepaniak B., Ratajczak R., Gruszka M., Działkowiak H.: Masowe badania przesiewowe noworodków – organizacja, nowy system rejestracji oraz wyniki z lat 1985–1996 w rejonie sześciu województw Polski Płd.-Wsch. *Klin. Perinatol. Ginekol.* 1997, XV, supl., 52–57.

- [202] Tylek-Lemańska D., Szczepaniak B., Ratajczak R., Zygmunt-Górska A., Antoń A., Rybakowa M.: Masowy przesiew noworodków w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy w sześciu województwach Polski Południowo-Wschodniej – dziesięć lat doświadczeń. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego* 1996, 2, 93–97.
- [203] Virtanen M., Santavouri P., Hirvonen E., Peerheentupa J.: Multivariate analysis of psychomotor development in congenital hypothyroidism. *Acta Paed. Scan.* 1975, 78, 405–411.
- [204] Vitti P., Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Rago T., Chiovato L., Pinchera A., Marcheschi M., Bargagna S., Bertucelli B., Feretti G., Sbrana B.: Mild iodine deficiency in fetal/neonatal life and neuropsychological performances. *Acta Med. Austratica* 1992, 19, 57–59.
- [205] Vulsma T., Gons M.H., de Vijder J.J.M.: Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect of thyroid gland. *N. Engl. J. Med.* 1989, 321, 325–330.
- [206] Wang C., Crapo L.M.: The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1997, 26, 189–218.
- [207] Wang S.T., Demshar H.P.: Screening for neonatal hypothyroidism with the Pharmacia “DELFLIA” TSH kit: Four incubation protocols compared. *Screening* 1993, 2, 165–171.
- [208] Webster D., Dhondt J.L., Hannon W.H., Loeber G., Torresani T.: Quality assurance and standardization: summary of the satellite meeting, Turku, Finland. *Acta Paediatrica* 1999, 44, Suppl. 432 (Neonatal Screening in the New Millenium, Proceedings of the 4th Meeting of the International Society for Neonatal Screening, Stockholm, Sweden, 13–16 June 1999), 7–12.
- [209] WHO/UNICEF/ICCIDD: Indicators of assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. Micronutrient series. WHO/NUT 94, 66, Geneva, World Health Organization 1994, 1–55.
- [210] WHO/UNICEF/ICCIDD: Assessment of iodine deficiency and monitoring their elimination. A guide for programme managers. WHO/NHD/01.1, 2001, 36–66.
- [211] Willegrodt H., Keller E., Perschke C., Stach B.: The status of iodine nutrition in newborn infants, schoolchildren, adolescents and adults in former East Germany. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 1997, 105, Suppl. 4, 38–42.
- [212] World Health Assembly: Urges Elimination of IDD by year 2000. *IDD Newsletter* 1990, 1, 1–2.
- [213] Zimmermann M.B.: Assessing iodine status and monitoring progress of iodized salt programs. *J. Nutr.* 2004, 134, 7, 1673–1677.
- [214] Zimmermann M.B., Moretti D., Torresani T.: Development of a dried whole-blood spot thyroglobulin assay and its evaluation as an indicator of thyroid status in goitrous children receiving iodized salt. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003, 77, 1453–1458.

11. SPIS TABEL I RYCIN

Tabele

Tabela I. Dienne zapotrzebowanie na jod w diecie (w $\mu\text{g}/\text{osobę}/\text{dzień}$)

Tabela II. Zakres zaburzeń wywołanych niedoborem jodu [za 84 poz. piśmiennictwa]

Tabela III. Wskaźniki określające stopień zaburzeń z niedoboru jodu w populacji

Tabela IV. Liczba przebadanych noworodków oraz tzw. skuteczność przesiewu noworodków w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy w regionie Polski południowo-wschodniej oraz odsetek noworodków wysianych

Tabela V. Odsetek poziomów $\text{TSH} \geq 5 \text{ mIU/L}$, uzyskanych w latach 1991–2000 na jednolitym obszarze objętym badaniem przesiewowym

Tabela VI. Odsetek poziomów $\text{TSH} \geq 5 \text{ mIU/L}$ uzyskanych na nowym obszarze objętym badaniem przesiewowym przez pracownię w latach 1999–2000

Tabela VII. Podział materiału oraz odsetek wyników $\text{TSH} \geq 5 \text{ mIU/L}$

Tabela VIII. Odsetek wyników $\text{TSH} \geq 5 \text{ mIU/L}$ w latach 1991–2000 z podziałem na płeć

Tabela IX. Odsetek wyników $\text{TSH} \geq 5 \text{ mIU/L}$ w latach 1999–2000 na obszarze dołączonym z podziałem na płeć

Tabela X. Częstość występowania zaburzeń biochemicznych gruczołu tarczowego, określanych jako zaburzenia z niedoboru jodu (IDD), w latach 1985–1990 w regionie Polski południowo-wschodniej na podstawie badań przesiewowych w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy

Tabela XI. Częstość występowania wola u dzieci i młodzieży z regionu Polski południowo-wschodniej na podstawie badań epidemiologicznych prowadzonych w latach 1989–1991 oraz 1992–1993

Tabela XII. Częstość występowania zaburzeń biochemicznych gruczołu tarczowego, określanych jako zaburzenia z niedoboru jodu (IDD), w latach 1991–2000 w regionie Polski południowo-wschodniej na podstawie badań przesiewowych w kierunku wrodzonej niedoczynności tarczycy

Tabela XIII. Odsetek zaburzeń z niedoboru jodu (IDD) u noworodków w latach 1985–2000 w regionie Polski południowo-wschodniej

Tabela XIV. Wskaźniki monitorowania niedoboru jodu oraz eliminacji chorób z nim związanych

Ryciny

Ryc. 1. Rozwój embrionalny a czynność hormonalna tarczycy oraz rozwój mózgu [za 146 poz. piśmiennictwa]

Ryc. 2. Stężenie hormonu tyreotropowego i hormonów tarczycy u donoszonego noworodka [za 146 poz. piśmiennictwa]

Ryc. 3. Główne etapy syntezy hormonów tarczycy

Ryc. 4. Województwa objęte badaniem przesiewowym noworodków przez Pracownię Badań Przesiewowych i Błędów Metabolicznych Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie

Ryc. 5. Bibuła oraz etykieta z kodem paskowym stosowane w badaniach przesiewowych noworodków w Polsce w latach 1995–2000

Ryc. 6. Organizacja badań przesiewowych noworodków w Polsce

Ryc. 7. Różnica rozkładu TSH ($p < 0,01$) w latach 1991–1996 i 1997–2000

Ryc. 8. Różnica rozkładu TSH ($p < 0,05$) między rokiem 1991 a 2000

Ryc. 9. Różnica rozkładu TSH ($p < 0,001$) między latami 1996–1997 a 1998–2000

Ryc. 10. Odsetek wyników TSH ≥ 5 mIU/L w latach 1991–2000

Ryc. 11. Rozkład wyników TSH ≥ 5 mIU/L ($p < 0,001$) na obszarze dołączonym w 1999 roku w stosunku do ich rozkładu na obszarze poprzedzającym rozszerzenie przesiewu za lata 1999–2000

Ryc. 12. Różnica w rozkładzie wyników TSH ≥ 5 mIU/L ($p < 0,001$) między szpitalami stosującymi antyseptyczne środki dezynfekcyjne zawierające jod a tymi, w których nie są one używane

Ryc. 13. Różnica w rozkładzie TSH ≥ 5 mIU/L w podziale na płeć w latach 1991–2000

Ryc. 14. Stopień niedoboru jodu w Polsce południowo-wschodniej w latach 1991–2000 na podstawie odsetka wartości TSH ≥ 5 mIU/L u noworodków

12. SPIS ANEKSÓW

1. Monitor Polski, Dziennik Urzędowy Rzeczypospolitej Polskiej, Warszawa, 9 sierpnia 1996, Nr 48, zarządzenie 460–462
2. Ankieta „Badania Przesiewowe Noworodków – 2000”
3. Algorytm postępowania diagnostycznego u dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy (w.n.t.) w pierwszym roku życia
4. Dane do obliczeń statystycznych
5. Informacja zwrotna dla lekarza przyjmującego dzieci wyselekcjonowane z przesiewu do diagnostyki wrodzonej niedoczynności tarczycy i fenyloketonurii



MONITOR POLSKI

DZIENNIK URZĘDOWY RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

Warszawa, dnia 9 sierpnia 1996 r.

Nr 48

TREŚĆ:
Poz.:

ZARZĄDZENIA:

- 460 — Ministra Finansów z dnia 5 sierpnia 1996 r. zmieniające zarządzenie w sprawie przedłużenia niektórym bankom spółdzielczym terminów określonych w ustawie o podatku dochodowym od osób prawnych 869
- 461 — Ministra Gospodarki Przestrzennej i Budownictwa z dnia 15 lipca 1996 r. w sprawie metod kosztorysowania obiektów i robót budowlanych 870
- 462 — Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 24 lipca 1996 r. w sprawie zakazu produkcji i wprowadzania do obrotu w celach spożywczych niektórych rodzajów soli 875
- 463 — Dyrektora Polskiego Centrum Badań i Certyfikacji z dnia 27 czerwca 1996 r. zmieniające zarządzenie w sprawie ustalenia wykazu wyrobów podlegających obowiązkowi zgłaszania do certyfikacji na znak bezpieczeństwa i oznaczania tym znakiem 876

460

ZARZĄDZENIE MINISTRA FINANSÓW

z dnia 5 sierpnia 1996 r.

zmieniające zarządzenie w sprawie przedłużenia niektórym bankom spółdzielczym terminów określonych w ustawie o podatku dochodowym od osób prawnych.

Na podstawie art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 19 grudnia 1980 r. o zobowiązaniach podatkowych (Dz. U. z 1993 r. Nr 108, poz. 486 i Nr 134, poz. 646, z 1995 r. Nr 5, poz. 25 i Nr 85, poz. 426 oraz z 1996 r. Nr 75, poz. 357) zarządza się, co następuje:

§ 1. W zarządzeniu Ministra Finansów z dnia 21 grudnia 1995 r. w sprawie przedłużenia niektórym bankom spółdzielczym terminów określonych w ustawie o podatku dochodowym od osób prawnych (Monitor Polski Nr 68, poz. 764) wprowadza się następujące zmiany:

- 1) w § 1 wyrazy „oraz z 1995 r. Nr 5, poz. 25, Nr 86, poz. 433, Nr 96, poz. 478, Nr 133, poz. 654 i Nr 142, poz. 704” zastępuje się po przecinku wyrazami

„z 1995 r. Nr 5, poz. 25, Nr 86, poz. 433, Nr 96, poz. 478, Nr 133, poz. 654 i Nr 142, poz. 704 oraz z 1996 r. Nr 25, poz. 113, Nr 34, poz. 146 i Nr 90, poz. 405”,

- 2) w § 2 wyrazy „za okres styczeń—maj 1996 r. do dnia 30 czerwca 1996 r.” zastępuje się wyrazami „za okres styczeń—grudzień 1996 r. do dnia 31 grudnia 1996 r.”.

§ 2. Zarządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia i ma zastosowanie do dochodów uzyskanych od dnia 1 stycznia 1996 r.

Minister Finansów: w z. J. Kubik

z) branżowe lub zakładowe katalogi norm zużycia materiałów,

i analizy indywidualne.

2. Ustalanie jednostkowych nakładów rzeczowych na podstawie analiz indywidualnych polega na obliczeniu dla przyjętej jednostki obmiarowej robót ilości każdego rodzaju materiału, wyrobów lub prefabrykatów niezbędnych do wykonania tych robót, z uwzględnieniem ubytków i odpadów w procesie przetwarzania oraz w transporcie wewnętrznym.

§ 19. 1. Przy kalkulacji indywidualnej jednostkowych nakładów rzeczowych pracy sprzętu i transportu technologicznego można przyjmować jako podstawy określające te nakłady:

- 1) harmonogram pracy danej jednostki sprzętowej,
- 2) analizy indywidualne.

2. Ustalanie jednostkowych nakładów rzeczowych pracy sprzętu polega na obliczeniu ilości maszynogodzin pracy jednostek sprzętowych, niezbędnych do wykonania przyjętych jednostek obmiarowych robót, uwzględniających:

- 1) czas pracy,
- 2) przestoje wynikające z procesu technologicznego,
- 3) ewentualne przestoje związane z przestawianiem lub przesuwaniem sprzętu w trakcie wykonywania robót.

3. Czas pracy powinien wynikać z czasu zatrudnienia brygady roboczej, której praca związana jest z pracą danego sprzętu, oraz wydajności pracy tego sprzętu w konkretnych warunkach.

4. W przypadku stosowania analiz indywidualnych nakłady ustala się na podstawie normy pracy zespo-

łów robotników bezpośrednio zatrudnionych przy danym sprzęcie, obliczając:

- 1) efektywny czas pracy sprzętu przez podzielenie normy pracy zespołu przez liczbę robotników w zespole,
- 2) czas zatrudnienia sprzętu przez podzielenie otrzymanego czasu pracy przez wskaźnik wykorzystania.

§ 20. 1. Skutki kosztowe warunków wykonywania robót odbiegających od przeciętnych, nie ujętych w jednostkowych nakładach rzeczowych, mogą być uwzględnione w kalkulacji kosztorysowej w formie dodatków.

2. Dodatki te mogą być stosowane między innymi z tytułów:

- 1) wykonywania robót w warunkach szkodliwych dla zdrowia, niebezpiecznych i uciążliwych,
- 2) wykonywania robót w czynnych zakładach pracy lub pomieszczeniach użytkowanych,
- 3) pracy w godzinach nadliczbowych.

3. O sposobie kalkulacji dodatków decydują postanowienia założeń lub danych wyjściowych do kosztorysowania.

4. Dodatki wchodzi w skład kosztów bezpośrednich.

§ 21. Traci moc zarządzenie nr 21 Ministra Gospodarki Przestrzennej i Budownictwa z dnia 7 grudnia 1988 r. w sprawie metod kosztorysowania obiektów i robót budowlanych (Dz. Urz. MGPIB Nr 3, poz. 10).

§ 22. Zarządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia.

Minister Gospodarki Przestrzennej i Budownictwa:
B. Blida

462

ZARZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA I OPIEKI SPOŁECZNEJ

z dnia 24 lipca 1996 r.

w sprawie zakazu produkcji i wprowadzania do obrotu w celach spożywczych niektórych rodzajów soli.

Na podstawie art. 13 ust. 1 pkt 1 ustawy z dnia 25 listopada 1970 r. o warunkach zdrowotnych żywności i żywienia (Dz. U. Nr 29, poz. 245, z 1971 r. Nr 12, poz. 115, z 1985 r. Nr 12, poz. 49, z 1989 r. Nr 35, poz. 192 oraz z 1992 r. Nr 33, poz. 144 i Nr 91, poz. 456) zarządza się, co następuje:

§ 1. Zakazuje się produkcji i wprowadzania do obrotu soli przeznaczonej do spożycia przez ludzi, jeśli nie zawiera ona jodu potasu w ilości 30 ± 10 mg/kg.

§ 2. Zarządzenie wchodzi w życie po upływie 6 miesięcy od dnia ogłoszenia.

Minister Zdrowia i Opieki Społecznej: R. J. Żochowski

Ankieta „Badania przesiewowe noworodków – 2000”

Strona 1



Nr szpitala:

Odpowiadając na pytanie prosimy wpisać znak 'X' w kratce z lewej strony odpowiedzi.
W przypadku braku odpowiedniej odpowiedzi prosimy zaznaczyć pole 'inne' i podać dodatkową informację.

Liczba urodzeń w 2000r:

Liczba pobrań na bibułę dla urodzonych w 2000r:

1 Rejestr noworodków i rejestr pobrań

1.1 W jaki sposób prowadzony jest rejestr noworodków na oddziale

☐ książka rejestracyjna ☐ komputer ☐ inne:
Statystyka urodzeń w szpitalu

1.2 W jaki sposób ewidencjonowane są urodzenia?

☐ książka rejestracyjna ☐ komputer

1.3 Czy prowadzony jest rejestr urodzeń na arkuszu OBSQID?

☐ Tak ☐ Nie

1.4 Czy istnieje oddzielny rejestr pobrań na badania przesiewowe?

☐ Tak ☐ Nie

1.5 W jaki sposób prowadzony jest rejestr pobrań na badania przesiewowe?

☐ książka pobrań ☐ komputer ☐ karty dziecka (historia choroby)
2 Informacja o oddziale położniczym i noworodkowym

2.1 Proszę podać jak zorganizowany jest Oddział Noworodkowy?

☐ Dzieci przy matkach (wszystkie) ☐ Dzieci w salach dla noworodków
☐ Dzieci przy matkach (tylko część) ☐ inne:

2.2 Czy oddział położniczy i oddział noworodkowy są?

☐ połączone ☐ rozdzielone
Postępowanie przedporodowe i śródporodowe

2.3 Jakie środki odkażające stosowane są w Izbie Przyjęć?

☐ jodyna ☐ disteryl ☐ inne
☐ środki zawierające Povidone-iodine (np. Polodina-R, Betadine, Betaisocyna, Braunoderm, Braunol, Braunovidon, Freska CID, Jodobac, Jodoniex)

2.4 Jakie środki odkażające stosowane są w oddziale położniczym przed porodem?

☐ jodyna ☐ disteryl ☐ inne:
☐ środki zawierające Povidone-iodine

2.5 Jakie środki odkażające stosowane są do odkażenia wewnątrzopłowego?

☐ jodyna ☐ hibitan ☐ inne:
☐ środki zawierające Povidone-iodine

2.6 Jakie środki odkażające stosowane są w momencie rodzenia się dziecka?

☐ jodyna ☐ inne:
☐ środki zawierające Povidone-iodine (np. Polodina-R, Betadine, Betaisocyna,

2.7 Jakie środki stosowane są do odkażenia pępowiny?

☐ alkohol 70% czysty ☐ 1% gencjana ☐ inne:

Ankieta „Badania przesiewowe noworodków – 2000”

Strona 2

Obieg bibuły na oddziale	
2.8 Jak wpisywane są dane dziecka na bibułę?	
<input type="checkbox"/> kilka bibuły	<input type="checkbox"/> pojedyncza bibuła (tylko jedno dziecko)
<input type="checkbox"/> inne:	
2.9 Czy jest imienna odpowiedzialność za pobranie krwi na bibułę?	
<input type="checkbox"/> Tak	<input type="checkbox"/> Nie
Informacja o pobraniach	
2.10 Czy rodzice są informowani o badaniach przesiewowych?	
<input type="checkbox"/> Tak	<input type="checkbox"/> Nie
2.11 Czy matki są informowane o pobraniu?	
<input type="checkbox"/> Tak	<input type="checkbox"/> Nie
2.12 Czy matki są informowane o NIE POBRANIU?	
<input type="checkbox"/> Tak	<input type="checkbox"/> Nie
2.13 Czy matki są obecne przy pobraniu?	
<input type="checkbox"/> Tak	<input type="checkbox"/> Nie
Przekazywanie noworodków na inne oddziały oraz wypis przed pobraniem krwi	
2.14 Tryb postępowania:	
<input type="checkbox"/> krew jest pobierana przed przekazaniem/wypisem dziecka	<input type="checkbox"/> wraz z noworodkiem przekazywana jest czysta bibuła oklejona kodem
<input type="checkbox"/> inne:	<input type="checkbox"/> przekazywana jest informacja o nie pobraniu próbki krwi
2.15 Sposób informowanie laboratorium przesiewowego o wypisie dziecka bez pobrania krwi	
<input type="checkbox"/> telefoniczna informacja do laboratorium	<input type="checkbox"/> nie informujemy
<input type="checkbox"/> pisemna informacja w najbliższej przesyłce bibuły	<input type="checkbox"/> zbiorcza informacja po zakończeniu miesiąca
<input type="checkbox"/> inne:	
2.16 Krew pobierana jest:	
<input type="checkbox"/> tylko przez jedną osobę	<input type="checkbox"/> przez wiele osób
2.17 Czy stosowany jest jednaki tok postępowania przez wszystkie pobierające osoby?	
<input type="checkbox"/> Tak	<input type="checkbox"/> Nie
3 Pobranie krwi na bibułę	
3.1 Czy osoba pobierająca krew zapoznała się z instrukcją pobierania przesłaną z IMiDz?	
<input type="checkbox"/> Tak	<input type="checkbox"/> Nie
3.2 Krew pobierana jest:	
<input type="checkbox"/> tylko od jednego dziecka	<input type="checkbox"/> jednocześnie od większej liczby dzieci
3.3 Czy stopa jest ogrzewana?	
<input type="checkbox"/> bez ogrzewania	<input type="checkbox"/> ogrzanie ciepłym, wilgotnym ręcznikiem
<input type="checkbox"/> ogrzanie dłonią	<input type="checkbox"/> inne:
3.4 Czym jest dezynfekowana stopa?	
<input type="checkbox"/> alkohol 70%	<input type="checkbox"/> inne:
3.5 Nakłucie wykonywane jest przez:	
<input type="checkbox"/> automatyczny skalpel	<input type="checkbox"/> igła - grubość igły:
<input type="checkbox"/> zwykły skalpel	<input type="checkbox"/> inne:

Ankieta „Badania przesiewowe noworodków – 2000”

Strona 3

3.6 Jak suszone są bibuły?

☐ w obiegu wymuszonym np. suszarka, lampa ☐ w temperaturze pokojowej

☐ w pobliżu źródła ciepła (np. parapet okna nad grzejnikiem)

☐ inne:

3.7 Pobranie krwi odbywa się:

☐ codziennie w różnych godzinach ☐ codziennie o ustalonej porze

☐ w 73 godzinie życia ☐ bezpośrednio przed wypisem dziecka

☐ inne:

3.8 Czy specjalnie oznakowuje się bibuły?

☐ od matek - nosicieli HBs ☐ dzieci zagrożone wadą wrodzoną

☐ od matek - nosicieli HIV ☐ dzieci leczone antybiotykami

☐ dzieci pod kroplówką ☐ dzieci po transfuzji wymiennej

☐ inne:

4 Wysyłka bibuły do laboratorium przesiewowego

4.1 Kto odpowiada za pobranie?

☐ pielęgniarka oddziałowa ☐ dyżurna pielęgniarka

4.2 Kto odpowiada za wklejanie etykiet z kodami?

☐ osoba pobierająca krew ☐ sekretariat oddziału

☐ pielęgniarka oddziałowa ☐ inne:

4.3 Kto odpowiada za wysyłkę?

☐ osoba pobierająca krew ☐ pielęgniarka oddziałowa

☐ sekretariat oddziału ☐ sekretariat szpitala

☐ inne:

4.4 Kiedy wysyłane są bibuły?

☐ w tym samym dniu co pobranie ☐ po zebraniu większej ilości bibuły

☐ najpóźniej w następnym dniu ☐ na koniec tygodnia

☐ inne:

4.5 Gdzie przechowywane są bibuły przed wysianiem?

☐ w pomieszczeniu w temperaturze pokojowej ☐ w chłodni

4.6 Jak często szpital może wysłać przesyłki z bibułami?

☐ codziennie ☐ co drugi dzień ☐ dwa razy w tygodniu

☐ raz na tydzień ☐ codziennie oprócz niedziel

☐ codziennie oprócz niedziel i sobót

☐ inne:

4.7 Czy należy wprowadzić jednolity wzór kopert do przysyłania bibuły?

☐ Tak ☐ Nie

4.8 Dlaczego bibuły nie są wysyłane codziennie?

☐ brak środków na koperty, znaczki itp. ☐ brak odpowiedniej liczby osób

☐ brak informacji o takiej konieczności ☐ przyjęto że przesyłki nie muszą być wysyłane codziennie

☐ inne:

Ankieta „Badania przesiewowe noworodków – 2000”

Strona 4

5 Ogólne dane o Szpitalu

5.1 Z jakiego ujęcia wody korzysta szpital?

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> wodociąg miejski | <input type="checkbox"/> ujęcie wody oligoceńskiej |
| <input type="checkbox"/> samodzielne ujęcie wody | <input type="checkbox"/> dodatkowe filtry dla szpitala |

5.2 Czy oddział ma dostęp do Internetu?

- | | |
|---|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> łącze stałe | <input type="checkbox"/> brak dostępu |
| <input type="checkbox"/> łącze telefoniczne | <input type="checkbox"/> inne: |

5.3 Czy szpital ma dostęp do Internetu?

- | | |
|---|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> łącze stałe | <input type="checkbox"/> brak dostępu |
| <input type="checkbox"/> łącze telefoniczne | <input type="checkbox"/> inne: |

5.4 Czy chciałoby Państwo uczestniczyć w elektronicznej komunikacji z ośrodkiem przesiewowym?

- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Tak | <input type="checkbox"/> Nie |
|------------------------------|------------------------------|

5.5 Czy mają Państwo aparaturę do wykonywania obiektywnych badań słuchu u noworodków?

- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Tak | <input type="checkbox"/> Nie |
|------------------------------|------------------------------|

5.6 Jakie trudności napotyka szpital w pobieraniu próbek krwi na bibulę?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

5.7 Uwagi i sugestie dotyczące organizacji badań przesiewowych?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Katedry Pediatrii
Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii Collegium Medicum UJ
Kierownik Kliniki: doc. dr hab. n. med. J. Starzyk

ALGORYTM POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNEGO U DZIECI Z WRODZONĄ NIEDOCZYNNOSCIĄ TARCZYCY (W.N.T.) W PIERWSZYM ROKU ŻYCIA

3.–6. doba życia oznaczenie poziomu TSH w kropli krwi u każdego
noworodka (badanie przesiewowe w kierunku w.n.t.)
wykonywane w Pracowni Badań Przesiewowych

TELEGRAFICZNE WEZWANIE WYODRĘBNIONEGO W BADANIU PRZESIEWOWYM DZIECKA DO PORADNI ENODOKRYNOLOGICZNEJ

7.–14. doba życia

surowica: fT₃, fT₄, TSH, Tg, TBG, TPO, TRAB
(u dzieci matek z chorobą autoimmunizacyjną tarczycy)

badania obrazowe: scyntygrafia tarczycy (w dniu zgłoszenia się noworodka,
przed włączeniem leczenia)
ultrasonografia tarczycy

badania radiologiczne: zdjęcie rtg kolana (ocena wieku kostnego)

ocena rozwoju: pomiary antropometryczne

WŁĄCZENIE LECZENIA TYROKSYNĄ W DNIU ZGŁOSZENIA SIĘ DZIECKA,
PO WCZEŚNIEJSZYM POBRANIU BADAŃ HORMONALNYCH

20.–24. doba życia

surowica: fT₄, TSH

badanie słuchu: audiometria obiektywna (EOAE – otoakustyczna emisja
ślimakowa, ABR – potencjały z pnia mózgu)

2. miesiąc życia

surowica: fT₄, TSH

3. miesiąc życia

- surowica: fT₄, TSH
do decyzji lekarza (w zależności od poprzednich wyników)
– TPO, TRAb
- ocena rozwoju: badanie antropometryczne
badanie psychologiczne
- do decyzji lekarza: badanie neurologiczne, rehabilitacja ruchowa

6. miesiąc życia

- surowica: fT₄, TSH
do decyzji lekarza TPO, TRAb
- ocena rozwoju: badanie antropometryczne
badanie psychologiczne
- do decyzji lekarza: badanie neurologiczne, rehabilitacja ruchowa

12. miesiąc życia

- surowica: fT₄, TSH
do decyzji lekarza TPO, TRAb
- badanie radiologiczne: zdięcie rtg ręki lewej (ocena wieku kostnego)
- ocena rozwoju: badanie antropometryczne
badanie psychologiczne
- do decyzji lekarza: badanie neurologiczne, rehabilitacja ruchowa

Dane do obliczeń statystycznych

n											
TSH	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	Razem
1	9123	12 806	22 022	23 167	19 985	13 453	9896	12 355	23 760	27 394	17 3961
2	5118	5559	8401	9575	11 942	16 403	17 068	14 503	16 145	15 429	120 143
3	3638	2907	4085	3767	4071	6437	7701	6806	7912	5577	52 901
4	2697	1842	2317	1798	2008	2653	2937	2901	4365	3025	26 543
5	1814	1230	1356	1017	1081	1320	1277	1441	2194	1885	14 615
6	1365	843	853	650	590	620	610	765	1187	1165	8648
7	991	606	608	441	398	326	358	432	746	778	5684
8	750	441	465	319	271	208	223	279	487	528	3971
9	561	326	336	230	189	119	117	152	292	353	2675
10	410	244	282	179	132	85	107	101	191	244	1975
11	285	169	212	134	99	70	59	70	146	162	1406
12	242	159	163	141	62	55	47	61	104	123	1157
13	220	122	130	105	60	55	26	41	87	89	935
14	170	98	122	110	46	30	23	25	59	82	765
15	145	88	114	69	26	31	18	18	48	52	609
16	117	89	79	69	38	22	9	23	44	33	523
17	73	66	80	43	18	22	9	13	20	37	381
18	83	49	69	46	20	14	8	11	29	17	346
19	37	25	39	24	12	10	6	16	27	20	216
20	17	14	8	1	6	12	8	12	23	20	121
21	274	209	155	139	81	80	90	65	116	144	1353
Total	28 130	27 892	41 896	42 024	41 135	42 025	40 597	40 090	57 982	57 157	418 928
TSH	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	Razem
< 5	22 390	24 344	38 181	39 324	39 087	40 266	38 879	38 006	54 376	53 310	388 163
≥ 5	5740	3548	3715	2700	2048	1759	1718	2084	3606	3847	30 765
	28 130	27 892	41 896	42 024	41 135	42 025	40 597	40 090	57 982	57 157	418 928

1999s	1999n	2000s	2000n	stary	nowy	91–96	97–00	96–97	98–00
16 252	7508	18 740	8654	34 992,0	16 162,0	100 556,0	73 405,0	23 349	63 509
10 608	5537	10 167	5262	20 775,0	10 799,0	56 998,0	63 145,0	33 471	46 077
5263	2649	3481	2096	8744,0	4745,0	24 905,0	27 996,0	14 138	20 295
2849	1516	1835	1190	4684,0	2706,0	13 315,0	13 228,0	5590	10 291
1332	862	1144	741	2476,0	1603,0	7818,0	6797,0	2597	5520
748	439	685	480	1433,0	919,0	4921,0	3727,0	1230	3117
422	324	452	326	874,0	650,0	3370,0	2314,0	684	1956
275	212	288	240	563,0	452,0	2454,0	1517,0	431	1294
155	137	173	180	328,0	317,0	1761,0	914,0	236	797
97	94	134	110	231,0	204,0	1332,0	643,0	192	536
79	67	90	72	169,0	139,0	969,0	437,0	129	378
51	53	60	63	111,0	116,0	822,0	335,0	102	288
36	51	39	50	75,0	101,0	692,0	243,0	81	217
27	32	45	37	72,0	69,0	576,0	189,0	53	166
25	23	24	28	49,0	51,0	473,0	136,0	49	118
19	25	14	19	33,0	44,0	414,0	109,0	31	100
4	16	22	15	26,0	31,0	302,0	79,0	31	70
15	14	8	9	23,0	23,0	281,0	65,0	22	57
17	10	8	12	25,0	22,0	147,0	69,0	16	63
10	13	10	10	20,0	23,0	58,0	63,0	20	55
74	42	87	57	161,0	99,0	938,0	415,0	170	325
38 358	19 624	37 506	19 651	75 864,0	39 275,0	223 102,0	195 826,0	82 622	155 229
1999s	1999n	2000s	2000n	s	n				
36 304	18 072	35 367	17 943	71 671,0	36 015,0	203 592,0	184 571,0		
2054	1552	2139	1708	4193,0	3260,0	19 510,0	11 255,0		
38 358	19 624	37 506	19 651	75 864,0	39 275,0	223 102,0	195 826,0		

1999s	1999n	2000s	2000n			91–96	97–00	96–97	98–00	
42,4	38,3	50,0	44,0		46,1	41,2	45,1	37,5	28,3	40,9
27,7	28,2	27,1	26,8		27,4	27,5	25,5	32,2	40,5	29,7
13,7	13,5	9,3	10,7		11,5	12,1	11,2	14,3	17,1	13,1
7,4	7,7	4,9	6,1		6,2	6,9	6,0	6,8	6,8	6,6
3,5	4,4	3,1	3,8		3,3	4,1	3,5	3,5	3,1	3,6
2,0	2,2	1,8	2,4		1,9	2,3	2,2	1,9	1,5	2,0
1,1	1,7	1,2	1,7		1,2	1,7	1,5	1,2	0,8	1,3
0,7	1,1	0,8	1,2		0,7	1,2	1,1	0,8	0,5	0,8
0,4	0,7	0,5	0,9		0,4	0,8	0,8	0,5	0,3	0,5
0,3	0,5	0,4	0,6		0,3	0,5	0,6	0,3	0,2	0,3
0,2	0,3	0,2	0,4		0,2	0,4	0,4	0,2	0,2	0,2
0,1	0,3	0,2	0,3		0,1	0,3	0,4	0,2	0,1	0,2
0,1	0,3	0,1	0,3		0,1	0,3	0,3	0,1	0,1	0,1
0,1	0,2	0,1	0,2		0,1	0,2	0,3	0,1	0,1	0,1
0,1	0,1	0,1	0,1		0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1
0,0	0,1	0,0	0,1		0,0	0,1	0,2	0,1	0,0	0,1
0,0	0,1	0,1	0,1		0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0
0,0	0,1	0,0	0,0		0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0
0,0	0,1	0,0	0,1		0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0
0,0	0,1	0,0	0,1		0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
0,2	0,2	0,2	0,3		0,2	0,3	0,4	0,2	0,2	0,2
						0,0				
100,0	100,0	100,0	100,0		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
1999s	1999n	2000s	2000n							
94,6	92,1	94,3	91,3		94,5	91,7	91,3	94,3		
5,4	7,9	5,7	8,7		5,5	8,3	8,7	5,7		
100,0	100,0	100,0	100,0		100,0	100,0	100,0	100,0		

n											
TSH	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	Razem
1	32,4	45,9	52,6	55,1	48,6	32,0	24,4	30,8	41,0	47,9	41,5
2	50,6	65,8	72,6	77,9	77,6	71,0	66,4	67,0	68,8	74,9	70,2
3	63,6	76,3	82,4	86,9	87,5	86,4	85,4	84,0	82,5	84,7	82,8
4	73,1	82,9	87,9	91,2	92,4	92,7	92,6	91,2	90,0	90,0	89,2
5	79,6	87,3	91,1	93,6	95,0	95,8	95,8	94,8	93,8	93,3	92,7
6	84,4	90,3	93,2	95,1	96,5	97,3	97,3	96,7	95,8	95,3	94,7
7	88,0	92,5	94,6	96,2	97,4	98,1	98,2	97,8	97,1	96,7	96,1
8	90,6	94,1	95,7	96,9	98,1	98,6	98,7	98,5	98,0	97,6	97,0
9	92,6	95,2	96,5	97,5	98,5	98,8	99,0	98,9	98,5	98,2	97,7
10	94,1	96,1	97,2	97,9	98,9	99,0	99,3	99,1	98,8	98,6	98,1
11	95,1	96,7	97,7	98,2	99,1	99,2	99,4	99,3	99,0	98,9	98,5
12	96,0	97,3	98,1	98,6	99,3	99,3	99,5	99,4	99,2	99,1	98,7
13	96,7	97,7	98,4	98,8	99,3	99,5	99,6	99,5	99,4	99,3	99,0
14	97,3	98,1	98,7	99,1	99,5	99,5	99,6	99,6	99,5	99,4	99,2
15	97,9	98,4	99,0	99,2	99,6	99,6	99,7	99,7	99,6	99,5	99,3
16	98,3	98,7	99,2	99,4	99,7	99,7	99,7	99,7	99,6	99,6	99,4
17	98,5	98,9	99,4	99,5	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7	99,6	99,5
18	98,8	99,1	99,5	99,6	99,8	99,8	99,7	99,8	99,7	99,7	99,6
19	99,0	99,2	99,6	99,7	99,8	99,8	99,8	99,8	99,8	99,7	99,6
20	99,0	99,3	99,6	99,7	99,8	99,8	99,8	99,8	99,8	99,7	99,7
21	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	
≥ 5	20,4	12,7	8,9	6,4	5,0	4,2	4,2	5,2	6,2	6,7	

20	6	4	10	4	6	10	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	99,8	99,7	99,8	99,6	99,7
21	54	33	87	23	34	57	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2	0,4	0,3	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Total	25 210	12 297	37 507	10 735	8917	19 652	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
TSH-s																		
< 5	24 020	11 348	35 368	9950	7994	17 944	95,3	92,3	94,3	92,7	89,6	91,3	95,3	92,3	94,3	92,7	89,6	91,3
≥ 5	1190	949	2139	785	923	1708	4,7	7,7	5,7	7,3	10,4	8,7						

		1991		1992		1993		1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000	
		M	K	M	K	M	K	M	K	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S	C	S
TSH	K																				
1	4408	4715	6233	6573	10700	11321	11291	11870	9814	10164	6505	6948	4833	5061	6074	6279	11685	12075	13554	13840	
2	2510	2608	2609	2949	4112	4287	4535	5038	5698	6242	7925	8476	8263	8801	7068	7434	7879	8266	7430	7999	
3	1787	1851	1418	1488	1955	2130	1797	1969	2003	2068	3083	3354	3692	4007	3238	3566	3851	4061	2581	2996	
4	1314	1383	869	973	1082	1234	873	925	982	1026	1291	1362	1418	1519	1432	1469	2016	2349	1386	1639	
5	872	942	632	598	665	691	501	516	544	537	646	673	629	648	669	772	1027	1167	881	1004	
6	667	698	387	456	442	410	320	330	274	316	291	328	259	351	358	407	534	653	545	620	
7	464	527	283	323	290	318	229	212	173	225	162	164	171	187	212	220	364	382	349	429	
8	358	392	202	239	236	229	157	162	136	135	95	113	110	113	133	146	240	247	211	317	
9	273	288	152	174	163	173	115	114	92	97	60	59	57	60	79	73	132	160	158	195	
10	207	203	133	111	133	149	93	86	72	60	38	47	47	60	40	61	78	113	111	133	
11	139	146	81	88	100	112	66	68	53	46	37	33	28	31	36	34	76	70	72	90	
12	100	142	82	77	83	80	64	76	30	32	30	25	23	24	32	29	46	58	56	67	
13	97	123	49	73	66	64	49	56	31	29	31	24	14	12	22	19	43	44	42	47	
14	82	88	52	46	64	58	54	56	23	23	16	14	6	17	12	13	29	30	38	44	
15	61	84	42	46	52	62	39	30	10	16	11	20	9	9	11	7	26	22	24	28	
16	57	60	40	49	41	38	38	31	21	17	12	10	7	2	9	14	19	25	15	18	
17	36	37	29	37	39	41	20	23	10	8	13	9	6	3	7	6	9	11	22	15	
18	48	35	25	24	38	31	24	22	9	11	7	7	4	4	5	6	15	14	8	9	
19	16	21	13	12	18	21	12	12	6	6	5	5	2	4	7	9	13	14	8	12	
20	8	9	7	7	4	4	0	1	4	2	6	6	4	4	4	8	11	12	5	15	
21	135	139	118	91	92	63	81	58	35	46	49	31	47	43	37	28	55	61	70	74	

Informacja zwrotna dla lekarza przyjmującego dzieci wyselekcjonowane
z przesiewu do diagnostyki wrodzonej niedoczynności tarczycy
i fenyloketonurii

Pracownia Badań Przesiewowych i Błędów Metabolicznych

Kraków,

Adresat:

Pol.-Am. Instytut Pediatrii
30-663 Kraków
ul. Wielicka 265
Lekarz:

Nr: 1

Dane o dziecku:

nazwisko i imię matki:
adres:

data urodzenia:
ciężar urodzeniowy:
płeć:
data pobrania krwi:
bibułę zarejestrowano:

wynik z bibuły : TSH= [mIU/l]
z dnia:

telegram wysłano:

Prosimy o podanie:

termin zgłoszenia się matki

wyniki wykonanych analiz

diagnoza

Uwagi:

Pracownia Badań Przesiewowych i Błędów Metabolicznych

Kraków,

Adresat:

 Pol.-Am. Instytut Pediatrii
 30-663 Kraków
 ul. Wielicka 265
 Lekarz:

Nr: 1

Dane o dziecku:

 nazwisko i imię matki:
 adres:

data urodzenia:
 ciężar urodzeniowy:
 płeć:
 data pobrania krwi:
 bibułę zarejestrowano:

wynik z bibuły: Fenyloalanina= [mg/dL]
 z dnia:

telegram wysłano:

Prosimy o podanie:

termin zgłoszenia się matki

wyniki wykonanych analiz

.

.

Diagnoza:

Fenyloketonuria -> Tak / Nie

Łagodna hiperfenylolaninemia -> Tak / Nie

Inne:

Wdrożono leczenie: Tak / Nie

Uwagi: